BEZIEHUNG ZWISCHEN HERZDURCHMESSER, HERZFREQUENZ UND AKTIVITÄT SYMPATHISCHER, EFFERENTER NERVENFASERN AN NARKOTISIERTEN KATZEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der
Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Andreas Deußen
aus Mönchengladbach

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536505_0067

F Ü R

U R S U L A

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Methodik	6
3.	Ergebnisse	9
3.1	Zeitlicher Zusammenhang zwischen Außendurchmesser und Ventrikeldruck	9
3.2	Beeinflussung von Herzfrequenz und Aktivität in efferenten Sympathikusfasern durch Aortenobstruktion	13
3.3	Verhalten von Durchmesser und Herzfrequenz während einer fünf minütigen Aortenobstruktion	16
3.4	Einfluß einer ß-Blockade auf die reflektorische Ventrikeldilatation	18
3.5	Verhalten der Herzfrequenz und der Aktivität in efferenten, sympathischen Fasern während Aortenobstruktion und Koronarokklusion an Katzen mit intakten Barorezeptoren	18
3.6	Auslösung des BEZOLD-JARISCH-Reflexes durch systemischen Bluthochdruck	20
3.7	Dilatation, Herzfrequenzabnahme und Abnahme der Aktivität in efferenten, sympathischen Fasern während eines Koronararterienverschlusses	23
3.8	Einfluß einer durch epikardiale Nikotingaben verursachten Bradykardie auf den Herzdurchmesser	26
3.9	Verhalten des Ventrikeldurchmessers bei elektrischer, efferenter Vagusreizung	29
3.10	Wirkung von Röntgenkontrastmitteln auf Herzfrequenz und efferente Sympathikusaktivität	31
4.	Diskussion	33
5.	Tabellen	45
6.	Zusammenfassung	60
7.	Literaturverzeichnis	63

1. Einleitung

Der Kreislauf ist durch zahlreiche Regelsysteme gegen Störungen geschützt. Dadurch wird eine ausreichende Blutversorgung des Gewebes gewährleistet.Neben Mechanismen, die besonders für die Anpassung der lokalen Durchblutung Bedeutung haben, und hormonalen Regulationsmechanismen beeinflussen nervale Vorgänge die Homöostase des Gesamtkreislaufs. Recht eingehend wurden bis heute die Funktionen der arteriellen Barorezeptoren im Sinus caroticus und im Arcus aortae untersucht (6,9,11,16,20,22). Diese "Blutdruckzügler" vermitteln aber in erster Linie nur eine kurzfristige Anpassung von Blutdruck und Herzfrequenz an einen vorgegebenen Wert, wobei sie offensichtlich vor allem einem Blutdruckabfall entgegenwirken (41).

Neben diesen Barorezeptoren in den großen arteriellen Gefäßen hat man im Myokard der Vorhöfe zahlreiche Rezeptoren entdeckt (1). Die Reflexe, die von diesen Rezeptoren ausgelöst werden, beeinflussen wahrscheinlich nur längerfristig die Homöostase des Kreislaufs in Bezug auf Blutdruck und Herzfrequenz und sind maßgeblich an der Regulation des Wasserhaushaltes des Organismus beteiligt(3,15,36).

In den letzten Jahren wurden auch Rezeptoren in den Wänden des rechten und linken Ventrikels eingehender untersucht. Auf Grund von Einzelfaserableitungen ist es heute möglich, zwei Rezeptorengruppen nach ihrer Funktion zu unterscheiden: Rezeptoren, die durch Blutgasveränderungen erregt werden, und solche, die durch mechanische Veränderungen aktiviert werden (2,24,26,28). Die Aktionspotentiale werden afferent sowohl in sympathischen Nerven als auch im N. vagus fortgeleitet. Während Chemorezeptoren vorwiegend kontinuierliche Aktivität in afferenten, vagalen Aδ-Fasern und afferenten, sympathischen Fasern hervorrufen, weisen die Mechanorezeptoren ein charakteristisches Entladungsmuster auf, das den Herzaktionen streng folgt (2,29). Ihre Erregung wird afferent in C-Fasern des Nervus vagus und in sympathischen Fasern geleitet (24,40). Am efferenten Schenkel des von diesen Mechanorezeptoren aus-

UNIV. LEIDEN GBL.

gehenden Reflexes kommt es zur Abnahme der Frequenz der sympathischen Aktionspotentiale (43) und zur Steigerung der Aktivität in den parasympathischen Fasern. Der Reflex hat somit folgende Wirkung auf den Kreislauf: Vasodilatation, Herzfrequenzabnahme und Blutdruckabfall (27).

Schon 1867 hatten v. BEZOLD und HIRT (5) diesen stark depressorischen Kreislaufreflex mittels Injektion mit Veratridin in die Koronargefäße von Hunden inadäquat ausgelöst. Dieser Reflex wurde 1937 von JARISCH wiederentdeckt und analysiert und wird seitdem als BEZOLD-JARISCH-Reflex bezeichnet (21). Inzwischen ist es gelungen, die Rezeptoren mit verschiedenen Techniken, denen gemeinsam ist, daß sie zu einer Dehnung der Ventrikelwände führen, zu erregen. Genannt seien: Stenosierung der Aorta ascendens, Koronararterienverschluß, Infusion größerer Volumina und mechanische Dehnung der Vorderwand des linken Ventrikels.

Bis heute sind viele Fragen,die den BEZOLD-JARISCH-Reflex betreffen, ungeklärt. So weiß man nicht, ob ihm eine Bedeutung bei der Regulation des Blutkreislaufes unter physiologischen Bedingungen zukommt. Unbekannt ist, ob und in welchem Umfang beispielsweise Reflexe, die von den arteriellen Barorezeptoren ausgehen, mit diesem Ventrikelrezeptorenreflex interferieren und ob sie in den gleichen "Kreislaufzentren" umgeschaltet werden. So würden beide Reflexe in der Hypertonie zum Beispiel synergistisch wirken, bei der Aortenklappenstenose oder einem Koronararterienverschluß jedoch antagonistisch wirken, da in diesem Fall der Blutdruck in der Peripherie absinkt, während das Herz dilatiert. Ungewiß ist auch, ob sich der über Ventrikelrezeptoren auslösbare Reflex bei bestehendem Barorezeptorenreflex überhaupt hämodynamisch auswirkt.

Bisher wurde der Einfluß des BEZOLD-JARISCH-Reflexes auf das vegetative Nervensystem hauptsächlich an den Änderungen des peripheren Widerstandes gemessen (27). Aus einer Widerstandsabnahme hat man indirekt auf eine Aktivitäts-

abnahme im sympathischen Nervensystem geschlossen. Wenig untersucht ist bisher die direkte Beeinflussung der efferenten, sympathischen Aktionspotentiale. So beschrieb COSTANTIN lediglich die Frequenzänderungen efferenter, sympathischer Aktionspotentiale während Koronarokklusion (8).

Nicht untersucht war bisher auch das Ausmaß des Reflexerfolges im Vergleich zur Stärke des auslösenden Reizes. Es konnte lediglich bisher die Aussage gemacht werden, daß Bradykardie durch einen linksventrikulären Druckanstieg von 2-10 mm Hg ausgelöst wird (40). Die Stärke der Bradykardie wurde hingegen nicht quantitativ mit dem Ausmaß des linksventrikulären enddiastolischen Druckanstieges (LVEDD) verglichen. THOREN setzte den LVEDD-Anstieg mit der Zunahme der Frequenz der Aktionspotentiale in afferenten, vagalen C-Fasern in Beziehung. Ungeklärt bleibt jedoch die zeitliche Differenz zwischen enddiastolischem Druckanstieg und Zunahme der Frequenz afferenter Aktionspotentiale in der Systole.

Eine verstärkte Dehnung des Myokards geht immer mit einer Zunahme des Ventrikeldurchmessers einher. Deshalb hofften wir, durch direkten Vergleich des Reflexerfolges mit den Durchmesseränderungen des linken Herzens ein quantitatives Maß für den zu erwartenden Reflexerfolg zu erhalten. Hinzu kommt, daß die Durchmesseränderungen des linken Ventrikels nicht optimal mit den Druckänderungen korrelieren (10).

Man kann den Reflexerfolg einmal an der Änderung der Herzfrequenz, zum anderen an der Frequenzänderung der efferenten, sympathischen Aktionspotentiale messen. In der vorliegenden Untersuchung maßen wir den Reflexerfolg an den Änderungen der Herzfrequenz, da diese sicherer als Änderung im efferenten Sympathikus zu quantifizieren sind, solange Massenaktionspotentiale im Sympathikus abgeleitet werden.

Es ist bekannt,daß beim ruhenden Tier unter Konstanthaltung des Herzzeitvolumens Herzfrequenz und Schlagvolumen sich gegensinnig beeinflussen:wenn die Herzfrequenz zunimmt,nimmt das Schlagvolumen ab und umgekehrt.Mit dieser Abnahme des Schlagvolumens geht eine Abnahme der Ventrikelfüllung einher,die eine Abnahme des Ventrikeldurchmessers zur Folge hat (31).Unbekannt ist,wie sich im umgekehrten Fall die Herzfrequenz bei primärer Änderung der Ventrikelweite verhält,ob in beiden Fällen ein quantitativer Zusammenhang besteht und ob es für diesen Zusammenhang gleichgültig ist,ob sich primär die Herzfrequenz oder der Durchmesser ändert.Für die Herzarbeit ist es sicher nicht unerheblich,ob das Herzzeitvolumen von einem großen,vorgedehnten Ventrikel gefördert wird oder von einem kleinen,da sich der myokardiale Sauerstoffverbrauch direkt proportional zur Faserspannung und Systolendauer verhält (33). Es überrascht deshalb nicht, wenn die diastolische Myokardfaserlänge unter Ruhebedingungen sehr konstant zu sein scheint.Es ist ungeklärt,ob es sich hierbei um eine endogene,dem Herzen eigene,nicht reflektorische Kontrolle handelt(FRANK-STRAUB-STARLING) oder ob das Zentralnervensystem eine Information über diesen Parameter erhält und ihn seinerseits beeinflussen kann.

Mit Hilfe der Abstandsmessungen zweier Ultraschallkristalle,die auf der Vorder- und Hinterwand des linken Ventrikels angebracht waren,sollten in dieser Arbeit speziell folgende Fragen beantwortet werden:

1. Besteht eine Korrelation zwischen den Durchmesseränderungen des linken Ventrikels und den reflektorischen Herzfrequenzänderungen?
2. Sind die Änderungen des systolischen und des diastolischen Durchmessers bei Aortenobstruktion unterschiedlich groß? Welchervon beiden korreliert besser mit der Bradykardie?
3. Ist die beobachtete Dilatation Ursache der Bradykardie oder verursacht die Bradykardie eine Zunahme des links-

ventrikulären Durchmessers?

4. Wenn einerseits Dilatation Ursache der Herzfrequenzabnahme ist, andererseits Bradykardie eine Dilatation des Herzens hervorruft, muß es dann nicht infolge positiver Rückkopplung zum Herzstillstand kommen?
5. Führen Aortenobstruktion, Erhöhung des peripheren Widerstandes und Koronarokklusion zu einer vergleichbaren Dilatation des linken Ventrikels?
6. Wird die Dilatation des Herzens durch die reflektorisch bedingte Abnahme der Frequenz der Aktionspotentiale im efferenten Sympathikus begünstigt?
7. Reflektorische Abnahme der Aktivität im efferenten Sympathikus infolge Aortenobstruktion wurde von uns zunächst an Katzen untersucht, deren Karotissinusnerven und Aortennerven durchtrennt waren. Mit diesen sollte eine zweite Gruppe von Katzen verglichen werden, deren Barorezeptoren intakt waren, um zu prüfen, ob auch in dieser Gruppe eine reflektorische Abnahme der Sympathikusaktivität nachzuweisen war.

2. Methodik

28 Katzen mit einem Gewicht zwischen 2,5 und 3,5 kg wurden mit Chloralose (70 mg/kg Körpergewicht) intraperitoneal narkotisiert. Die Tiere wurden tracheotomiert. Bei 24 Tieren wurden die Karotissinus aufgesucht, die Karotissinusnerven unter dem Mikroskop freigelegt und durchtrennt. Ebenso wurden die Aortennerven nahe dem Aortenbogen aufgesucht und durchtrennt. Wir bezeichneten dies als Deafferentierung.

In die A. und V. femoralis wurden Polyäthylenkatheter eingebunden. Über den arteriellen Katheter wurde der Druck in der A. iliaca mit einem Statham-Element (Statham P 23 Gb transducer) gemessen. Über die V. femoralis konnten Volumina substituiert und Medikamente verabreicht werden.

Der Thorax wurde links parasternal eröffnet, indem die oberen 7 Rippen durchtrennt wurden. Nach Eröffnen der Pleura wurden die Katzen mit einer Starling-Pumpe über das Tracheostoma beatmet. Mittels eines Ultrarotabsorptionsspektrometers (Hartmann und Braun, Uras 4) konnte die Co_2-Konzentration in der Atemluft kontinuierlich überwacht werden. Das Atemzeitvolumen wurde so eingestellt, daß die Co_2-Konzentration in der Ausatmungsluft 3-4 % betrug. Außerdem wurden in regelmäßigen Zeitabständen Blutgasanalysen durchgeführt und ein negativer Basenüberschuß durch Bicarbonatgabe ausgeglichen.

Mittels Nadelelektronen wurde ein Extremitäten-EKG abgeleitet. Mit Hilfe eines Monitors konnten Extrasystolen und ST-Hebungen erkannt werden.

Die Tiere wurden über ein Heizkissen gewärmt. Die Körpertemperatur wurde rektal gemessen und im Bereich von 37°-38°C gehalten.

Nach Eröffnen des Perikards wurde ein Katheter-Tipmanometer (Millar Instruments PC 770) über das linke Herzohr in den linken Ventrikel geschoben. Dieses gestattete, den linksventrikulären Druck verzögerungsfrei zu messen und ihn mit den Änderungen des Herzdurchmessers zu vergleichen. Außerdem wurde über die Ventrikeldruckmes-

sung die Herzfrequenz mit einem Impulszähler gemessen.

Um die Aorta ascendens wurde direkt hinter dem Abgang der Koronararterien ein Faden geschlungen,mit dem diese kontinuierlich und reversibel eingeengt werden konnte.In 7 Versuchenwurde der Ramus descendens der A. coronaria sinistra mit einem Faden umschlungen.Auch dieser diente dazu, das Gefäß reversibel für 0,5 -5 min. zu verschließen.Die Präparation der Koronararterie erfolgte möglichst schonend unter dem Mikroskop (WILD M 5 A). Es wurde darauf geachtet, daß weder das Myokard noch am Gefäß entlang laufende Nerven zerstört wurden.

Der Nervus cardiacus inferior sinister wurde unterhalb des Ganglion stellatum aufgesucht und freipräpariert. Um den Nerven vor Austrocknung zu schützen, wurde er stets mit Paraffin bedeckt gehalten.Mit einer Silberdrahtelektrode,die über einen Vor- und Endverstärker mit einem Oszillographen (Tektronix 565) verbunden war,wurden die Summenaktionspotentiale im Herzsympathikus abgeleitet:Um lediglich die afferente Aktivität im Herznerven zu messen, wurde der Nerv distal der Ableitungsstelle durchschnitten.

In einem Versuch wurde außerdem die linke Niere freigelegt und die zur Niere ziehenden sympathischen efferenten Summenaktionspotentiale abgeleitet,um Unterschiede in verschiedenen Sympathikusästen herauszufinden.

Mit Hilfe eines Ultraschallechogerätes (Fa.Kretz, Typ 41 MGB) und zweier Ultraschallkristalle wurde der linksventrikuläre Außendurchmesser bestimmt.Während ein Kristall mit dünnen Seidenfäden an den äußersten Myokardschichten der Vorderseite des linken Ventrikels festgenäht wurde,wurde der andere,der,um ein Verrutschen zu verhindern,mit kleinen Häkchen versehen war,unter das Herz gelegt.Die beiden Ultraschallkristalle arbeiteten im getrennten Sender-Empfänger-Verfahren.

EKG,linksventrikulärer Außendurchmesser,linksventrikulärer Druck,Blutdruck,Herzfrequenz und Sympathikusaktivität wurden mit Hilfe eines 6-Kanal-Schreibers(Brush)

registriert.
Eine Skizze des Versuchaufbaus zeigt Abb.1

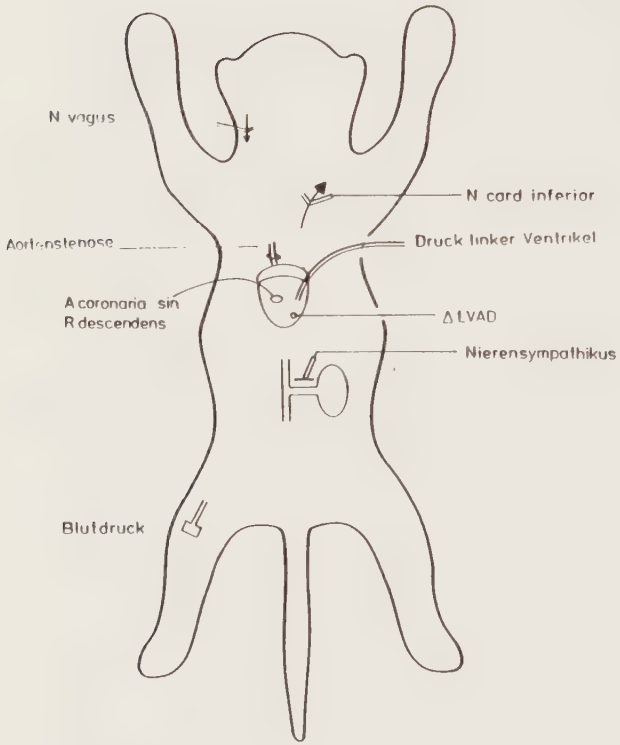


Abb.1

3. Ergebnisse

3.1 Zeitlicher Zusammenhang zwischen Außendurchmesser und Ventrikeldruck

In 24 Versuchen sollte der Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Ventrikeldurchmesser während Aortenobstruktion untersucht werden. Dazu waren vorher zwei Fragen zu beantworten: 1. In welche Kontraktionsphase des Herzens fällt der größte bzw. der kleinste Ventrikeldurchmesser? 2. Sind die Veränderungen von maximalem und minimalem Außendurchmesser bei gleicher Herzfrequenz unterschiedlich?

In den Versuchen war der Durchmesser des linken Ventrikels im Mittel 25 $\pm$ 1mm. Obstruktion der Aorta ascendens führte zu einer Durchmesserzunahme in der Systole und in der Diastole um 1-2mm. Die systolisch/diastolischen Durchmesseränderungen betrugen 1-2mm. Der kleinste Ventrikeldurchmesser nahm in 21 von 22 Versuchen bei Aortenstenosierung stärker zu als der größte. In einem Fall waren die Änderungen gleich groß. Die maximal mögliche Dilatation wurde am Ende eines jeden Versuches nach intravenöser KCL-Injektion bestimmt. Sie betrug 2,5- 3,5 mm. In Schnellregistrierungen wurde der zeitliche Zusammenhang der a-p-Außendurchmesseränderungen mit den Druckänderungen im linken Ventrikel und dem EKG geprüft.

Abb. 2 zeigt eine typische Registrierung. Wir fanden, daß in unseren Versuchen der größte Durchmesser des linken Ventrikels am Ende der Anspannungsphase auftrat. Der kleinste Durchmesser konnte dem Ende der Erschlaffungsphase zugeordnet werden. Der Außendurchmesser nahm also in unseren Versuchen während der Anspannungsphase zu. Gleiche Beobachtungen beschrieben HORWITZ und RUSHMER (17, 32).

Es mußte nun geklärt werden, ob die systolischen oder die diastolischen Durchmesseränderungen während Aortenstenosierung besser mit den Frequenzänderungen korrelierten. Dazu wurden in 9 Versuchen die Änderungen des systolischen und in 6 Versuchen die des diastolischen Durch-

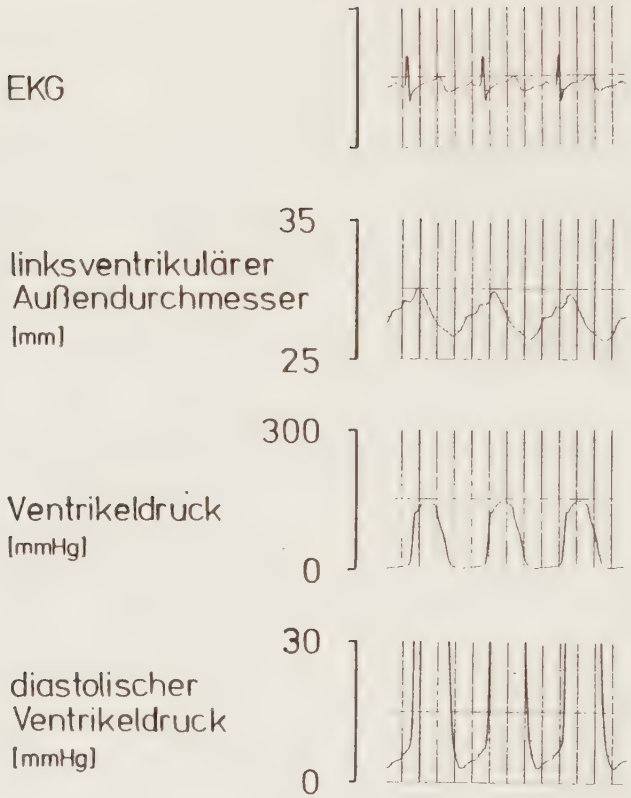


Abb.2 zeigt in einer Registrierung den zeitlichen Zusammenhang von EKG, linksventrikulärem Außendurchmesser, Ventrikeldruck und diastolischem Ventrikeldruck. Der Durchmesser ist am Ende der Erschlaffungsphase am kleinsten. Während der Füllungsphase nimmt er kontinuierlich zu, desgleichen in der Anspannungsphase. Erst mit Beginn der Auswurfphase verringert sich der Außendurchmesser des linken Herzens. Die Dauer der Registrierung beträgt eine Sekunde.

messers mit den Herzfrequenzänderungen korreliert (vgl. Tab. 1a,b;2a,b;S.46-49). Die Regressionsgeraden wurden in Abb. 3 dargestellt. Die Korrelation der Bradykardie mit den Änderungen des größten Ventrikeldurchmessers war r= 0,73. Die Regressionsgerade verlief nach y= 34,8x + 2,9. Der Korrelationskoeffizient für den Vergleich der Bradykardie mit den Änderungen des kleinsten Ventrikeldurchmessers betrug r= 0,73. Die Regressionsgerade verlief nach y= 26,0x + 5,4 (vgl. Tab.1 und 2). Die Regressionsgeraden waren voneinander signifikant verschieden ($p \leq 0,05$). Es bestand also ein gleich guter Zusammenhang sowohl zwischen den Änderungen des größten als auch den Änderungen des kleinsten Durchmessers einerseits und der Bradykardie andererseits.

Aus Einzelfaserableitungen war bekannt, daß das Aktivitätsmaximum in den afferenten C-Fasern des N. vagus in die Anspannungsphase des Herzzyklus fiel (2,40). Wir haben deshalb bei den nachfolgend beschriebenen Experimenten die Reflexeffekte mit den Änderungen des frühsystolischen (=maximalen) Außendurchmessers des linken Ventrikels verglichen.

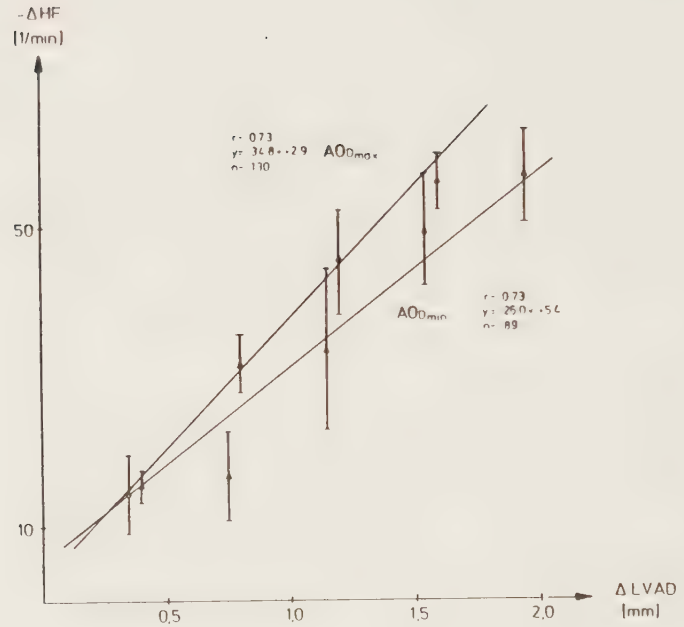


Abb.3 zeigt das Verhalten der Herzfrequenzabnahme (-Δ HF) in Abhängigkeit von den systolischen (AO_{Dmax}) und den diastolischen (AO_{Dmin}) Ventrikeldurchmesseränderungen (Δ LVAD). Die Korrelation beider Durchmesseränderungen mit der Herzfrequenzabnahme sind gleich gut. Bei einer mittleren Bradykardie von 50/min. hat der diastolische Durchmesser allerdings um 1.7 mm zugenommen, während der systolische um 1,3 mm zugenommen hat. Die Geraden verlaufen divergent. Während der Gesamtdurchmesser des linken Ventrikels zunimmt, verringert sich die Differenz von diastolischem und systolischem Durchmesser.

3.2 Beeinflussung von Herzfrequenz und Aktivität in efferenten Sympathikusfasern durch Aortenobstruktion

An 24 deafferentierten Katzen wurden Aortenobstruktionen von 0,5 bis 2,0 min. Dauer durchgeführt. Abb. 4 zeigt ein typisches Beispiel eines solchen Versuches. Mit zunehmender Einengung der Aorta nimmt der Herzdurchmesser zu, die Herzfrequenz nimmt reflektorisch ab und gleichzeitig auch die Aktivität im efferenten Sympathikus. Die Dilatation bzw. ein dadurch ausgelöster Reflex muß in diesem Fall Ursache der Bradykardie sein, da nach Atropingabe die Durchmesserzunahme weiterhin registriert wird, die Bradykardie größtenteils aufgehoben ist, während die Sympathikushemmung eher noch zugenommen hat. Nach Ausschaltung des afferenten Reflexweges werden während Aortenokklusion trotz Durchmesserzunahme keine Änderungen in Herzfrequenz und efferentem Sympathikus registriert. 23 von 24 Katzen zeigten eine Bradykardie bei Zunahme des Ventrikeldurchmessers während Aortenobstruktion. Bei einer Katze nahm die Herzfrequenz leicht zu, während das Herz dilatierte. Bei 3 Katzen, deren Aktionspotentialfrequenz im efferenten Sympathikus zusätzlich registriert wurde, nahm diese ab.
Der Durchmesser mußte um 1,0 $\pm$ 0,1 mm zunehmen, damit eine Herzfrequenzabnahme von 38,0 $\pm$ 4,7 /min. resultierte. In Abb. 5 sind zusätzlich die Mittelwerte und die zugehörigen Standardabweichungen der Mittelwerte wiedergegeben (vgl. Tab. 1a, b; S. 46).

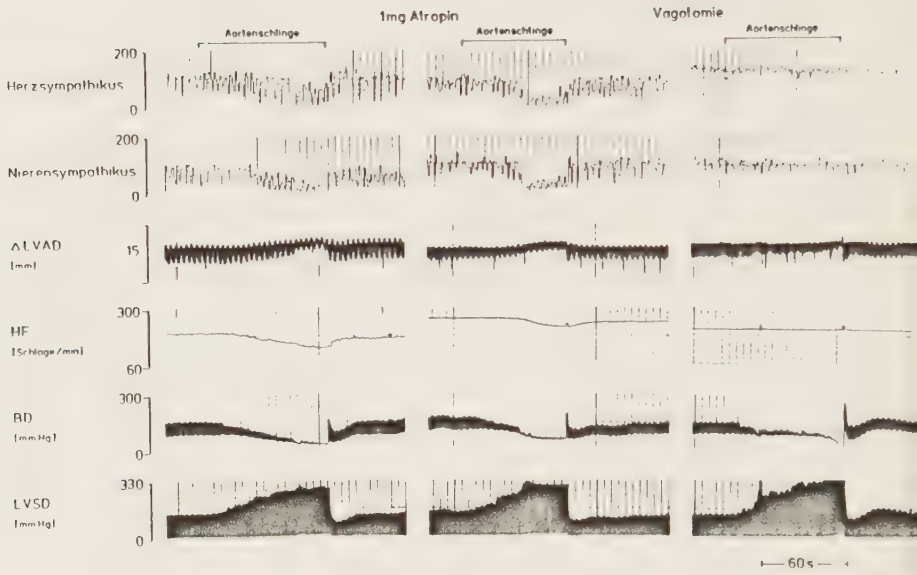


Abb. 4 zeigt das Verhalten des Sympathikus, des linksventrikulären Außendurchmessers (LVAD), der Herzfrequenz (HF), des Blutdruckes (BD) und des linksventrikulären Druckes (LVSD) während Aortenstenosierung. Nach Atropingabe ist die Bradykardie trotz höherer Ausgangsfrequenz wesentlich schwächer ausgeprägt. Die Sympathikushemmung hingegen ist stärker als vor Atropingabe. Nach Durchtrennung der Afferenzen (Vagotomie) ist trotz stärkster Aortenobstruktion keine Bradykardie und keine Abnahme der Aktivität im efferenten Sympathikus auslösbar.

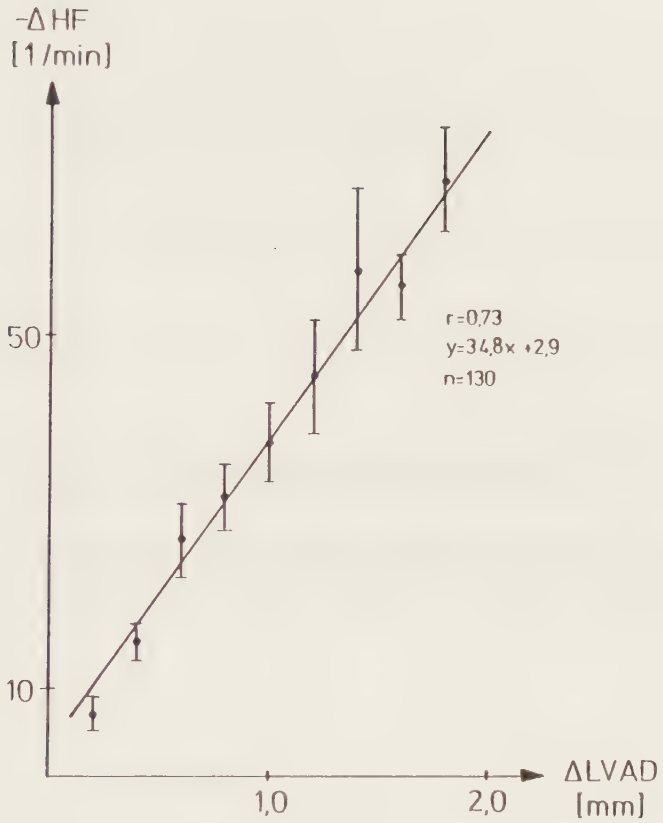


Abb. 5 Quantitativer Zusammenhang zwischen den linksventrikulären Durchmesseränderungen (Δ LVAD) und der Herzfrequenzabnahme (- Δ HF). Abgebildet ist die Regressionsgerade mit den Mittelwerten und den dazugehörigen Standardabweichungen der Mittelwerte. Ausgewertet wurden 130 Meßwerte an 9 verschiedenen Katzen. Eine mittlere Bradykardie von 40/min. wird bei einer Durchmesserzunahme von 1mm erreicht.

3.3 Verhalten von Durchmesser und Herzfrequenz während einer fünfminütigen Aortenobstruktion

Da einerseits eine Dehnung der Ventrikelwand eine Bradykardie auslöst, andererseits mit einer Bradykardie eine weitere Dilatation des Ventrikels einhergeht, die ihrerseits eine Herzfrequenzabnahme verursacht, könnte man erwarten, daß sich die Reflexeffekte in einer positiven Rückkopplung gegenseitig aufschaukeln. Wir stenosierten daher in vier Versuchen die Aorta ascendens mehrfach für jeweils 5 min., um herauszufinden, ob und in welchem Zeitintervall dieser Effekt einträte. Abb. 6 zeigt eine repräsentative Registrierung. In allen 4 Versuchen kam es zu Blutdruckabfall, Bradykardie und Ventrikeldilatation. Das Verhältnis von Herzfrequenzabnahme zu Durchmesserzunahme stellte sich auf einem steady state ein, das auf der Regressionsgeraden für die kurzzeitigen Aortenobstruktionen lag. Während des Stenosierungsvorganges sank die Herzfrequenz entsprechend dem Ausmaß der Durchmesserzunahme des linken Ventrikels. Die Bradykardie blieb über 5 min. konstant bestehen. Dies traf nur für Aortenobstruktionen geringen Ausmaßes zu (Durchmesserzunahme $\leqq$ 1 mm), da bei starker Stenosierung das Herzzeitvolumen auf 0 absank. In einem Versuch kam es nach 4 min. zu einem langsamen Anstieg der Herzfrequenz, obgleich die Schlinge nicht gelockert wurde. Nach Öffnen der Stenose dauerte es in allen Fällen mehrere Minuten, bis die Herzfrequenz ihren Ausgangswert wieder erreicht hatte. Der Ventrikeldurchmesser erreichte hingegen innerhalb weniger Sekunden seinen Ausgangswert.

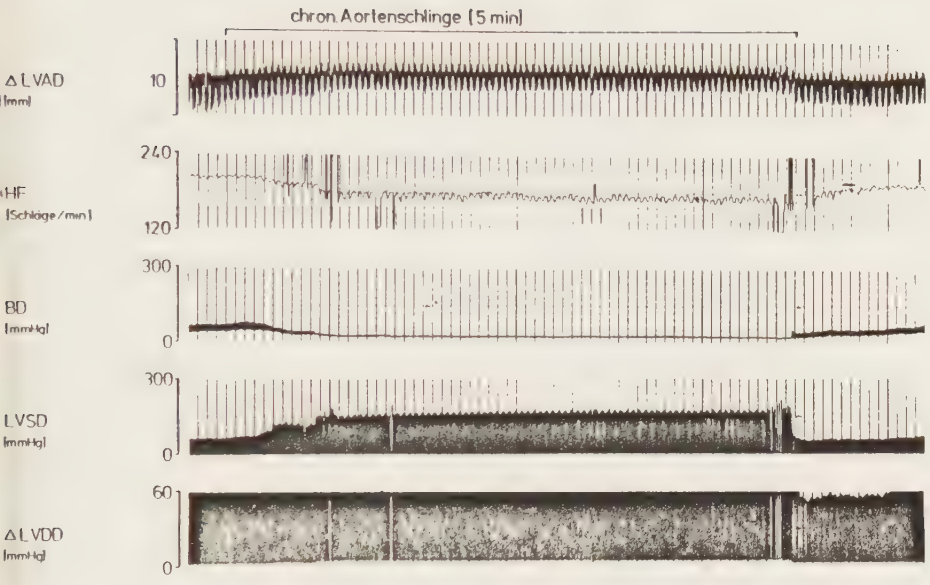


Abb. 6 Bei Einengung der Aorta ascendens über 5 min. bleibt die Herzfrequenz entsprechend dem Ausmaß der Durchmesserzunahme während der gesamten Obstruktion erniedrigt. Die Bradykardie entspricht dem Ausmaß der Durchmesserzunahme.

3.4 Einfluß einer ß-Blockade auf die reflektorische Ventrikeldilatation

Da es bei einer Erregung von Ventrikelrezeptoren nicht nur zu einer Abnahme der Herzfrequenz, sondern auch zu einer Abnahme der Aktivität im efferenten, sympathischen Nervensyste kommt, wäre es denkbar, daß auch hierdurch die Dilatation d Ventrikels begünstigt wird. Wir verglichen daher in 7 Versuchen die Durchmesseränderungen mit den Herzfrequenzänderung während Aortenobstruktion vor und nach Blockade der ß-Rezeptoren. Die ß-Rezeptoren wurden durch intravenöse Gabe von 0,4mg Propranolol/kg (2 Versuche) bzw. 0,2mg Pindolol/kg (5 Versuche) blockiert. Nach ß-Blockade war das Verhältni von Dilatation zu Bradykardie nicht signifikant von der Kontrolle verschieden($p \leq 0,05$; vgl. Tab.3,S.50). Da die Abnahm der Aktivität im Herzsympathikus keine meßbare zusätzliche reflektorische Dilatation des Ventrikels zur Folge hatte, h ben wir daraus geschlossen, daß die reflektorisch bedingte Dilatation im wesentlichen allein über die reflektorisch ve mittelte Herzfrequenzabnahme zustande kam.

3.5 Verhalten der Herzfrequenz und der Aktivität in efferen sympathischen Fasern während Aortenobstruktion und Koronaro klusion an Katzen mit intakten Barorezeptoren

Stenosierung der Aorta führt einerseits durch die Dilatatio der Herzkammer zur Aktivierung von Ventrikelrezeptoren und nachfolgend zu Herzfrequenzabnahme und Abnahme der Aktivitä im efferenten Sympathikus, andererseits ist aber die Dehnun der Gefäßwände im Arcus aortae und im Sinus caroticus vermindert, was zu einer geringeren Aktivierung arterieller Ba rezeptoren führt. Auch Koronararterienverschluß bedingt ein Herzdilatation bei gleichzeitiger Abnahme des peripheren Blutdrucks. Die Barorezeptoren sollten daher in diesen Fäll den Ventrikelrezeptoren entgegenwirken. Wir untersuchten an drei Katzen, deren Barorezeptoren nicht deafferentiert

waren, ob durch Stenosierung der Aorta ascendens oder Koronararterienverschluß der Kreislaufreflex mit Bradykardie und Abnahme der efferenten Sympathikusaktivität auszulösen war. Abb. 7 zeigt repräsentative Registrierungen. In allen 3 Versuchen kam es trotz Barorezeptoreneinfluß zur Bradykardie und Sympathikushemmung. Wir schlossen daraus, daß sich der über Ventrikelrezeptoren vermittelte depressorische Kreislaufreflex gegenüber dem Barorezeptorenreflex durchzusetzen vermag.

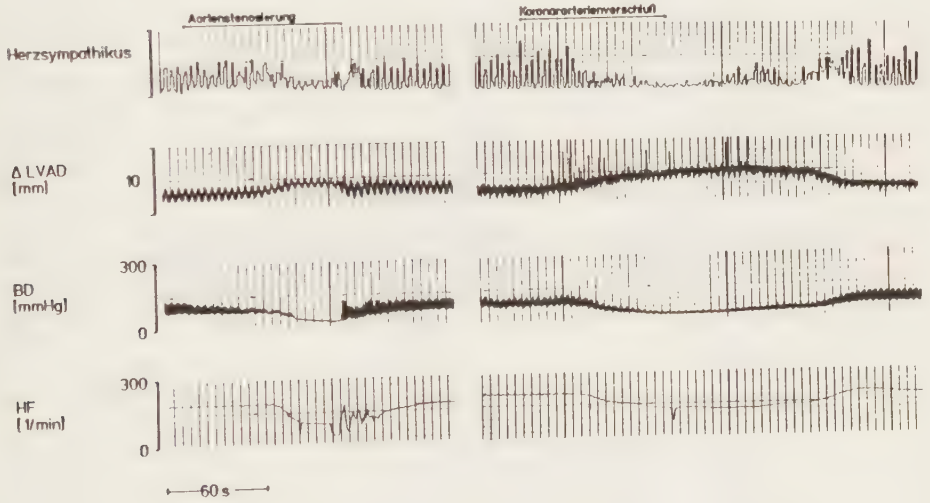


Abb. 7 zeigt das Verhalten von linksventrikulärem Außendurchmesser, Blutdruck, Herzfrequenz und Aktivität im efferenten Herzsympathikus während Stenosierung der Aorta ascendens und Okklusion des R. descendens der A. coronaria sinistra bei intakten Barorezeptoren. Gegen den Einfluß der Barorezeptoren setzt sich der von Ventrikelrezeptoren ausgelöste Reflex mit Abnahme der Aktivität im efferenten Herzsympathikus und Bradykardie durch.

3.6 Auslösung des BEZOLD-JARISCH-Reflexes durch systemischen Bluthochdruck

Um festzustellen, in welchem Ausmaß die Zunahme des periphere Widerstandes die Ventrikelweite beeinflußt und ob sich die Herzfrequenz bei systemischem Bluthochdruck wie während einer Stenosierung der Aorta ascendens verhält, wurde 4 Katzen nac Durchtrennung der Karotissinusnerven und der Aortennerven Angiotensin in einer Dosierung von 12 µg/min. i.v. infundiert Angiotensin wirkt überwiegend direkt auf die glatten Muskelzellen der Gefäße und nicht auf das Herz (14). Abb. 8 zeigt eine typische Registrierung. In allen Fällen stieg der Blutdruck drastisch um 80-150 mm Hg an, der Ventrikeldurchmesser nahm zu, und es kam zu einer ausgeprägten Bradykardie, die nach Vagotomie trotz Dilatation des Ventrikels ausblieb. Eine Herzfrequenzabnahme von 44,4 $\pm$ 8,0 /min. wurde durch ein Durchmesserzunahme von 1,0 $\pm$ 0,1 mm hervorgerufen (vgl. Tab.4 S. 52). In Abb. 9 wurden den Durchmesserzunahmen die gleichzeitig gemessenen Herzfrequenzabnahmen zugeordnet. Die Herzfrequenzabnahmen waren sehr gut mit den Durchmesserzunahmen korreliert ($r = 0,93$). Die Regressionsgerade verlief nach $y = 36x + 2,2$. Sie war mit derjenigen der Aortenobstruktionen identisch ($p \leq 0,05$). Die Regressionsgerade für die Aortenobstruktion wurde in Abb. 9 zum Vergleich eingezeichnet.

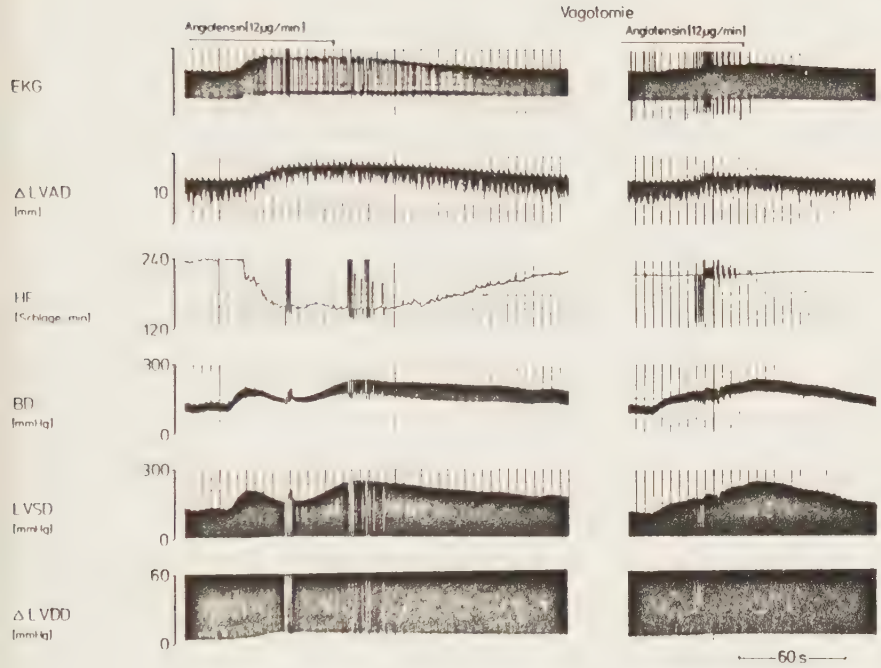


Abb. 8 Infusion von 12 µg/min. Angiotensin läßt den Blutdruck infolge Erhöhung des peripheren Widerstandes stark ansteigen. Gleichzeitig nimmt der linksventrikuläre Außendurchmesser zu und die Herzfrequenz ab. Nach Vagotomie bleibt die Bradykardie aus. Infolgedessen dilatiert das Herz trotz gleich hohen Blutdruckanstieges wesentlich geringer. Die linksventrikulären Drucksteigerungen bei Angiotensininfusion sind mit denen vergleichbar, die durch Aortenobstruktion bedingt sind.

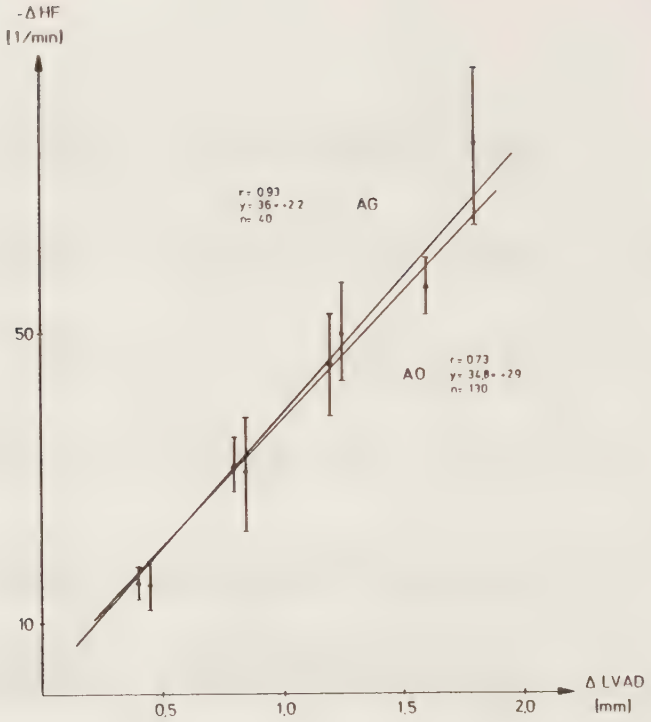


Abb.9 Stenosierung der Ausstrombahn des linken Ventrikels (AO) und Erhöhung des peripheren Widerstandes durch Angiotensin (AG) zeigen ein gleiches Verhalten zwischen den Außendurchmesseränderungen des linken Herzens und der resu tierenden Bradykardie. Eingezeichnet sind Regressionsgerad Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte.

3.7 Dilatation, Herzfrequenzabnahme und Abnahme der Aktivität in efferenten, sympathischen Fasern während eines Koronararterienverschlusses

Abnahme der myokardialen Durchblutung und daraus resultierender Sauerstoffmangel führten zu einer Abnahme der Kontraktionskraft des Herzmuskels und gleichzeitiger Dilatation des Ventrikels. Außerdem kam es in unseren Versuchen zu einer Bradykardie und einer Abnahme der Aktivität im efferenten Sympathikus (Abb. 10). Es sollte speziell die Frage beantwortet werden, ob die bei Okklusion des R. descendens der linken Herzkranzarterie beobachtete Dilatation mit der bei Stenosierung der Ausstrombahn des linken Ventrikels beobachteten vergleichbar ist. In 4 Versuchen wurde der R. descendens der A.coronaria sinistra angeschlungen und mehrfach für 0,5 bis 2,0 min. verschlossen. Bei allen Versuchstieren resultierte eine ausgeprägte Bradykardie und Sympathikushemmung, die mit einer auffälligen Dilatation des Herzens einhergingen. Intravenöse Gabe von 0,3 mg Atropin / kg Körpergewicht hob zwar die reflektorische Bradykardie, nicht jedoch die Sympathikushemmung auf. Diese war eher noch verstärkt. Vagotomie hob, wie während Aortenobstruktion, zusätzlich die reflektorische Sympathikushemmung auf, jedoch nicht die Durchmesserzunahme des linken Ventrikels. Hieraus durften wir schließen, daß die Bradykardie und die Abnahme der Frequenz der sympathischen Aktionspotentiale reflektorisch über eine Dilatation des Herzens zustande kamen. 1,0 $\pm$ 0,1 mm Herzdurchmesserzunahme verursachte eine Herzfrequenzabnahme von 31,2 $\pm$ 7,9 /min. (vgl. Tab.5, S.54). In Abb. 11 wurden die Bradykardien mit den gleichzeitig gemessenen Durchmesserzunahmen korreliert. Die Regressionsgerade verlief nach $y = 28,6x - 4,1$, die Korrelation betrug $r = 0,78$. Zum Vergleich wurde die Korrelation der Bradykardie mit der Durchmesserzunahme während Aortenobstruktion eingezeichnet. Diese Gerade verlief

parallel zu derjenigen für die Koronarokklusion ($p \leq 0,05$). Während bei Koronarokklusion nach 1,0 mm Durchmesserzunahme eine Bradykardie von 31,2 $\pm$ 7,9 / min. resultierte, sank die Herzfrequenz bei Aortenstenosierung nach gleicher Durchmesserzunahme um 38,0 $\pm$ 4,7 / min.

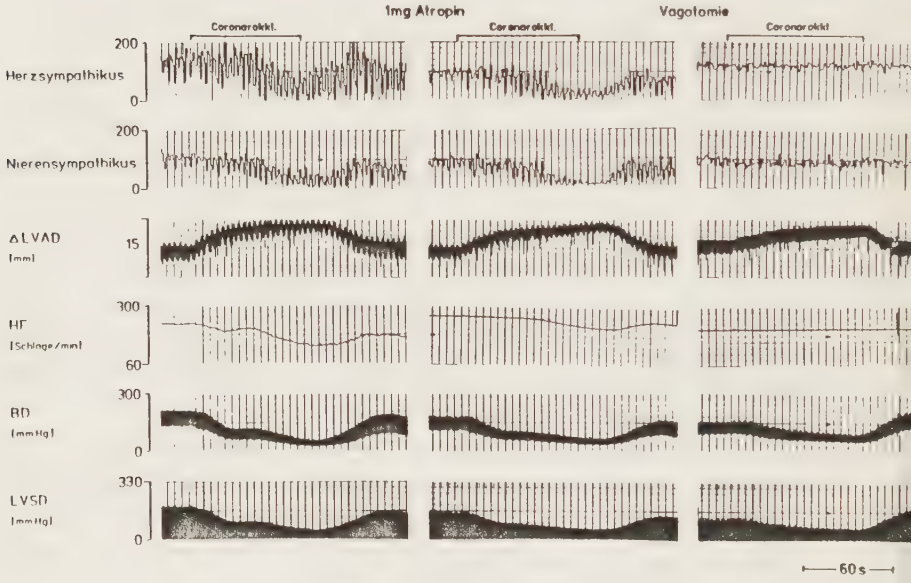
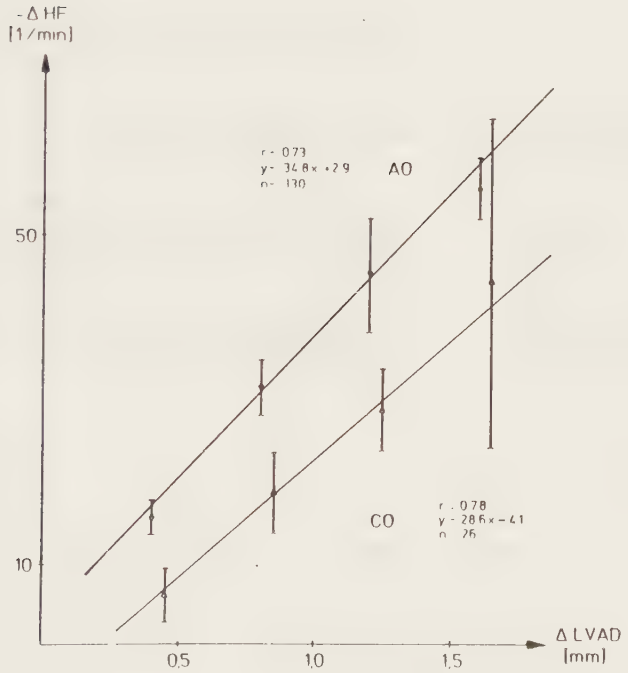


Abb. 10 Koronararterienverschluß führt zu einer Abnahme der Aktivität im efferenten Herz- und Nierensympathikus, zur Zunahme des Ventrikeldurchmessers, zu Bradykardie und zur Abnahme des Ventrikeldruckes und des peripheren Blutdruckes. Nach Blockade des efferenten N. vagus durch Atropin ist die Bradykardie wesentlich schwächer ausgeprägt, während die Sympathikushemmung noch deutlich ist. Nach Vagotomie beeinflußt die Ventrikeldilatation weder die Herzfrequenz noch die Aktivität im efferenten Sympathikus.

Abb. 11 zeigt den quantitativen Zusammenhang zwischen Dilatation des linken Ventrikels und der Herzfrequenzabnahme für Koronararterienverschluß (CO) und Aortenobstruktion (AO). Eingezeichnet sind die Regressionsgeraden, die Mittelwerte und die Standardabweichungen der Mittelwerte. Während 1 mm Durchmesserzunahme bei der Aortenstenosierung im Durchschnitt eine Bradykardie von 40/min. hervorruft, ist es bei Koronarokklusion nur eine Bradykardie von 25/min. .



3.8 Einfluß einer durch epikardiale Nikotingaben verursachten Bradykardie auf den Herzdurchmesser

Es ist bekannt,daß Änderungen der Herzfrequenz Änderungen des Ventrikeldurchmessers verursachen. In 19 Versuchen sollte mittels epikardialer Nikotingaben herausgefunden werden, wie groß die Dilatation ist, die durch eine bestimmte Bradykardie hervorgerufen wird. Hierzu wurde den Katzen Nikotin über einen Polyäthylenkatheter in den Herzbeutel gegeben. Vom Nikotin ist bekannt, daß es durch direkten Angriff am Rezeptor den BEZOLD-JARISCH-Reflex auslöst(37). Es hat bei epikardialer Gabe keine eigene Wirkung auf die Herzfrequenz und keine hämodynamische Wirkung auf das Myokard . Deshalb konnte diese Methode benutzt werden, um den Einfluß der Bradykardie und der Sympathikushemmung auf die Durchmesserzunahme zu untersuchen. Abb.12 zeigt eine typische Registrierung. Epikardiale Nikotingaben führten in 18 von 19 Versuchen zu einer Herzfrequenzabnahme, einer Dilatation des Ventrikels und einer Abnahme des ventrikulären und peripheren Blutdrucks. In einem Versuch nahm der Durchmesser geringfügig ab. Die auf die Herzvorderwand applizierten Nikotindosen lagen zwischen 5 und 50 µg. Es zeigte sich folgendes: je stärker die durch Nikotin verursachte Bradykardie war, um so mehr nahm der Durchmesser zu. Es konnte ausgeschlossen werden, daß es sich hierbei um einen lokalen Effekt des Nikotins auf das Myokard handelte, da nach Vagotomie auch durch Nikotindosen, die eine Zehnerpotenz höher lagen, keine Durchmesserzunahme erreicht wurde.Eine Bradykardie von 74,4 $\pm$ 14,4/ verursachte eine Dilatation von 1,0 $\pm$ 0,1 mm.Der quantitative Zusammenhang zwischen der a-p-Durchmesserzunahme des linken Ventrikels und der Bradykardie bei epikardialer Nikotingabe wurde in Abb.13 dargestellt. Zusätzlich wurden Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte eingezeichnet (vgl. Tab.6a,b;S.56).

Abb. 13 zeigte, daß eine mittlere Bradykardie von

45/min. mit einer Durchmesserzunahme von 0,5 mm korreliert war. Aus der zum Vergleich ebenfalls eingezeichneten Regressionsgeraden für die Aortenobstruktion war ersichtlich, daß in diesem Fall eine Durchmesserzunahme von 0,5 mm mit einer Bradykardie von 20/min. einherging. Die beiden Geraden waren signifikant voneinander verschieden ($p \leq 0,05$).

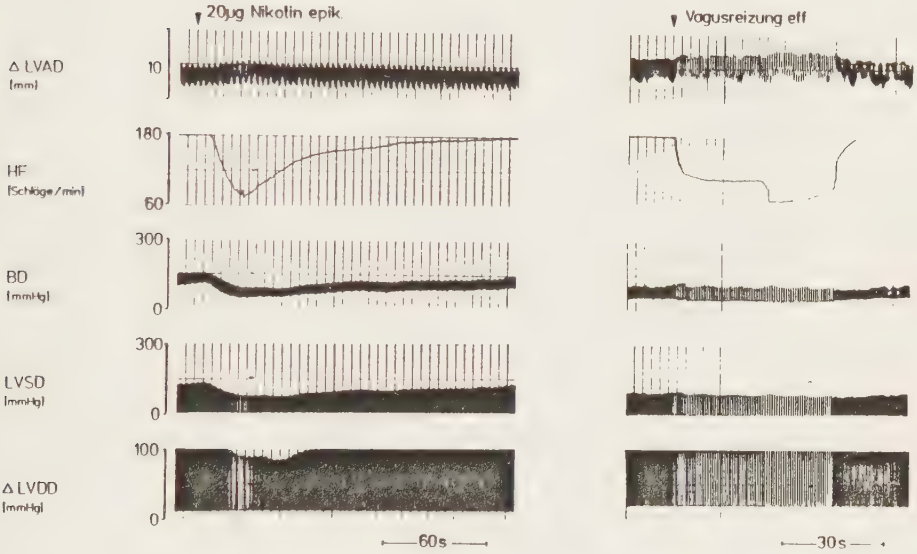


Abb. 12 zeigt den Einfluß von epikardialer Nikotingabe und efferenter Vagusreizung auf die Herzfrequenz, den peripheren Blutdruck und Ventrikeldruck und den Außendurchmesser des linken Herzens. Sowohl epikardiale Nikotingabe als auch efferente Vagusreizung führen zu einer Bradykardie, die von einer Dilatation des linken Ventrikels begleitet ist. Da epikardiale Nikotingabe außerdem zu einer Abnahme der Aktivität im efferenten sympathischen Nervensystem führt, nimmt hierbei im Vergleich zur efferenten Vagusreizung der Blutdruck wesentlich stärker ab.

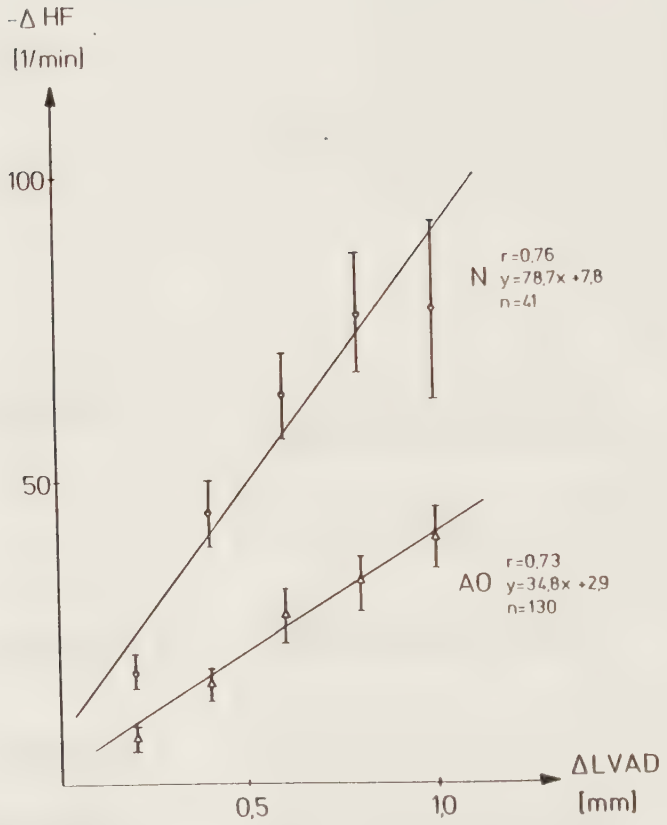


Abb. 13 Epikardiale Nikotingaben (N) ziehen wegen der drastischen Bradykardien, die sie verursachen, eine Zunahme des Herzdurchmessers nach sich. Um eine Durchmesserzunahme von 1mm zu erreichen, sind mittlere Bradykardien von 90/min. nötig. Zum Vergleich ist die Regressionsgerade für Aortenobstruktionen (AO) eingezeichnet.

3.9 Verhalten des Ventrikeldurchmessers bei elektrischer, efferenter Vagusreizung

Wie epikardiale Nikotingaben konnten auch elektrische, efferente Reizungen des N. vagus dazu dienen, die Herzfrequenz zu senken und die Durchmesseränderungen des linken Ventrikels in Abhängigkeit von den Herzfrequenzabnahmen zu untersuchen. Im Gegensatz zur epikardialen Nikotingabe wurde durch elektrische, efferente Vagusreizung die efferente Sympathikusaktivität nicht beeinflußt. Dies gestattete die Untersuchung folgender Fragestellungen: Wie groß sind die Änderungen des linksventrikulären Herzdurchmessers bei Herzfrequenzänderungen, die durch efferente Vagusreizung verursacht werden? Sind die Änderungen des Durchmessers allein abhängig von der reflektorischen Bradykardie oder trägt die Abnahme der efferenten Sympathikusaktivität (beispielsweise nach epikardialer Nikotingabe) zu einer weiteren Ventrikeldilatation bei? Die beim BEZOLD - JARISCH-Reflex beobachtete Durchmesserzunahme kann ihre Ursache allein in einer Bradykardie oder in einer Bradykardie und einer gleichzeitigen Abnahme der efferenten Sympathikusaktivität haben. Daher sollte die nach epikardialer Nikotingabe gemessene Durchmesserzunahme mit derjenigen verglichen werden, die man nach efferenter Vagusstimulierung beobachten kann, bei der die Sympathikushemmung wegfällt.

Bei 5 Katzen wurden die Nn. vagi im Halsbereich durchtrennt und das periphere Ende des rechten N.vagus elektrisch gereizt (10 Hz, 1,5 V, 10 ms). Eine typische Originalregistrierung zeigt Abb. 12. In allen Versuchen kam es bei drastischer Herzfrequenzabnahme zu einer entsprechenden Dilatation des linken Ventrikels. Einer Herzfrequenzabnahme von 73,20 $\pm$ 19,80 /min. entsprach eine Durchmesserzunahme von 0,8 mm (vgl. Tab. 7, S. 58). Die Regressionsgerade verlief nach $y = 68{,}88x + 18{,}0$. Sie wurde gemeinsam mit derjenigen der epikardialen Nikotingaben in Abb. 14 dargestellt.

Vergleiche der beiden Regressionsgeraden miteinander ergabe
daß sie als identisch betrachtet werden konnten ($p \leq 0,05$).
Wir durften daher annehmen, daß die resultierende Durchmess
zunahme zum allergrößten Teil durch die negativ chronotrope
Wirkung des N. vagus zustande kam und die Abnahme der effe-
renten Sympathikusaktivität in diesem Fall keine wesentlich
Ursache für die Zunahme des Herzdurchmessers war.

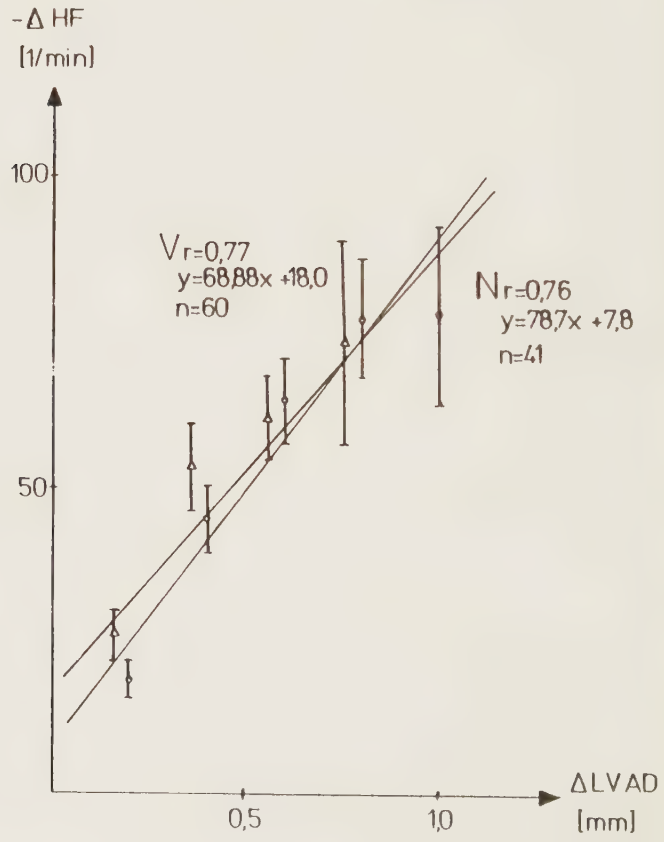


Abb. 14 zeigt den Verlauf der Regressionsgerade für efferen
Vagusreizung (V). Zum Vergleich ist die Regressionsgerade f
epikardiale Nikotingaben (N) eingezeichnet. Der Verlauf der
beiden Geraden darf als identisch betrachtet werden.($p \leq 0,$

3.10 Wirkung von Röntgenkontrastmitteln auf Herzfrequenz und efferente Sympathikusaktivität

Aus der Kardiologie ist bekannt, daß Injektionen von Röntgenkontrastmitteln in die Herzkranzgefäße zu Bradykardie und Blutdruckabfall führen können (4). Um die Frage zu beantworten, ob diese hämodynamischen Änderungen evtl. reflektorisch bedingt sind, injizierten wir bei einer Katze Urografin mit hohem Druck in den Aortenbogen, so daß ein Teil des Kontrastmittels in die Koronargefäße gelangte. Außerdem wurden in einem weiteren Test wenige Tropfen Urografin über einen Polyäthylenkatheter in den Herzbeutel gegeben. Repräsentative Originalregistrierungen zeigen die Abb. 15 und 16. Sowohl Injektion des Röntgenkontrastmittels in den Aortenbogen als auch epikardiale Gabe verursachten eine Bradykardie und eine Abnahme der Aktivität im efferenten Herzsympathikus. Die Bradykardie wurde durch intravenöse Injektion von 0,3 mg Atropin/kg Körpergewicht aufgehoben, während die Sympathikushemmung noch weiterbestand. Vagotomie beseitigte auch diese. Wir schlossen daraus, daß die Bradykardie reflektorisch über den N. vagus vermittelt wurde und daß der afferente Schenkel des Reflexbogens, der die Abnahme der Frequenz der Aktionspotentiale im efferenten Sympathikus verursachte, gleichfalls im N. vagus verlaufen mußte. Gleiches gilt auch für den BEZOLD-JARISCH-Reflex. Es wäre daher möglich, daß Röntgenkontrastmittel wie Nikotin an dem Rezeptor angreifen, dessen Erregung auch den BEZOLD-JARISCH-Reflex auslöst.

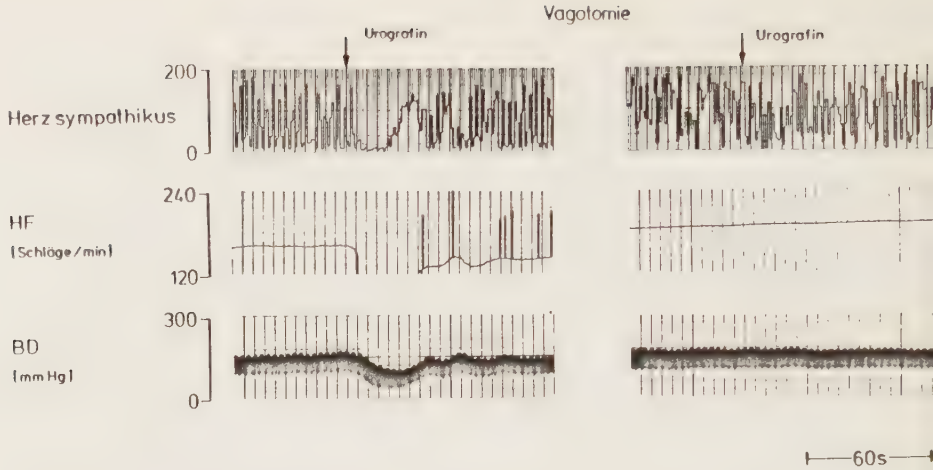


Abb. 15

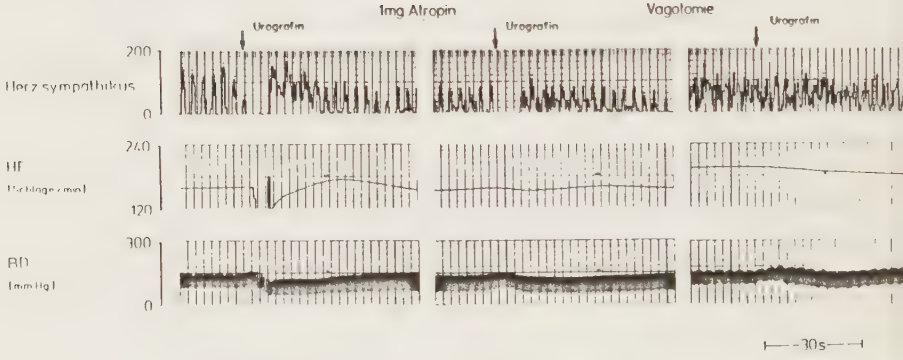


Abb. 16

Abb. 15 und 16 Sowohl epikardiale Gabe (Abb. 15) als auch intrakoronare Gabe (Abb. 16) von Röntgenkontrastmitteln lösen Bradykardie und Sympathikushemmung aus. Intravenöse Injektion von Atropin (0,3 mg/kg) beeinflußt die reflektorische Sympathikushemmung nicht. Nach Vagotomie hat die Gabe von Röntgenkontrastmitteln keinen nennenswerten Einfluß mehr auf Herzfrequenz und Sympathikusaktivität.

4. Diskussion

Es ist mehrfach versucht worden, die Aktivität der Ventrikelrezeptoren bzw. die Reflexeffekte zum Anstieg des Ventrikeldrucks in Beziehung zu setzen(7,40). Korrelationen mit dem systolischen Ventrikeldruck ergaben keinen Zusammenhang, es sei denn, man gibt sich damit zufrieden, festzustellen, daß der BEZOLD-JARISCH-Reflex durch einen systolischen Druckanstieg auf mehr als 150 mmHg ausgelöst werden kann. Unerklärt bleibt dann jedoch, weshalb es zur Bradykardie bei Koronarokklusion und mechanischer Dehnung des linken Ventrikels kommt, da in diesen Fällen der systolische Spitzendruck entweder gleich bleibt oder, wie in den meisten Fällen, sogar abnimmt(43) . Ein besserer Zusammenhang besteht zwischen Rezeptoraktivität und dem linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDD). Allerdings kann auch dieser Zusammenhang nicht zufriedenstellen , da der Druck enddiastolisch gemessen wird, die Rezeptoren jedoch in der frühen Systole maximal erregt werden und somit die zeitliche Differenz zwischen auslösendem Reiz am Ende der Diastole und Erregung der Rezeptoren während der Anspannungsphase nicht erklärt werden kann (40).

In der vorliegenden Untersuchung werden die Reflexerfolge Änderungen des linksventrikulären Durchmessers gegenübergestellt. Es zeigt sich, daß die Änderungen des diastolischen und des systolischen Durchmessers gleich gut mit der Bradykardie korrelieren. Offenbar hat die Durchmesserregistrierung im Gegensatz zur Druckmessung den Vorteil, daß sie durch die Kontraktionskraft des Herzens während der Systole nicht beeinflußt wird. Eine gleichmäßige Zunahme des Ventrikeldurchmessers führt jedoch noch nicht zu einer Aktivierung der Mechanorezeptoren, wenn es nicht zur Ventrikelkontraktion kommt. Wie andere Autoren zeigen konnten, nimmt bei Herzstillstand trotz einer Erhöhung des LVEDD die Aktivität in den afferenten vagalen C-Fasern nicht zu(40). Erst wenn das Herz erfolgreich defibril-

liert worden ist, nimmt die Akitvität in den C-Fasern deutlich zu. Wahrscheinlich ist neben der konstanten Dehnungszunahme bei Herzstillstand die Scherung der Myokardschichten gegeneinander während des Herzzyklus von Bedeutung. So soll z.B. die Aktivität in den afferenten C-Fasern auch bei Anstieg des dp/dt zunehmen (40).

Der Außendurchmesser nahm in unseren Versuchen während der Anspannungsphase zu. Gleiches fand RUSHMER (32). Der Innendurchmesser nimmt zu diesem Zeitpunkt infolge der Vorwölbung der AV-Klappen gegen die Vorhöfe,bzw.,weil das Herz kugelförmiger wird,oft schon ab oder bleibt zumindest unverändert(17). Das gegensätzliche Verhalten der beiden Durchmesser könnte darauf hinweisen, daß es in dieser Phase des Herzzyklus zu einer beträchtlichen Scherung der Myokardschichten zueinander kommt, was sich in einer Zunahme der Wanddicke manifestiert (12). Handelt es sich um Dehnungsrezeptoren, die auf Myokardscherung ansprechen, so dürften sie wohl zu diesem Zeitpunkt erregt werden.Auch die gute Korrelation der Reflexeffekte mit der Durchmesserzunahme des Herzens spricht dafür, daß diese Mechanorezeptoren durch Dehnung erregt werden.

Zeichnet man die in dieser Arbeit berechneten Regressionsgeraden in ein gemeinsames Koordinatenpapier ein, so erkennt man, daß sich diese in drei Gruppen zusammenfassen lassen (Abb.18). In die erste Gruppe gehören die Regressionsgeraden für epikardiale Nikotingabe und efferente Vagusreizung. In diesem Fall ist die Ventrikeldilatation allein durch die Bradykardie bedingt. Untereinander identisch sind auch die Geraden für Aortenstenosierung und Angiotenssininfusion. Sie sind jedoch signifikant verschieden von denen der Gruppe I. Wie oben ausgeführt,wird in diesem Fall die Dilatation des Ventrikels einmal durch die Einengung der Ausstrombahn des linken Ventrikels, zum anderen durch die reflektorische Abnahme der Herzfrequenz bedingt. Diese reflektorische Dilatation durch Bradykardie

macht bei 1 mm Gesamtdilatation 40 % aus.

Nicht identisch mit den Regressionsgeraden der beiden Gruppen ist die Regressionsgerade für die Koronarokklusionen. Sie verläuft parallel zu derjenigen der Aortenstenosierungen und ist signigikant von denjenigen der Gruppe I verschieden. Gleich große Dilatation korreliert bei Koronarokklusion mit einer geringeren Bradykardie als bei Stenosierung der linksventrikulären Ausstrombahn. In diesem Fall macht die reflektorische Dilatation nur 20% bei 1mm Gesamtdilatation aus. Das Verhältnis von Bradykardie und Dilatation zueinander ist also abhängig von der Art der Reflexauslösung.

Es stellt sich daher die Frage, weshalb bei Aortenobstruktion eine bestimmte Durchmesserzunahme mit größeren Abnahmen der Herzfrequenz einhergeht als bei Koronarokklusion.Theoretisch müssen zumindest folgende drei Erklärungsmöglichkeiten in Erwägung gezogen werden.1.Wegen des O_2-Mangels während Koronarokklusion sind die Dehnungsrezeptoren weniger empfindlich. 2.Bei der Koronarokklusion kommt es möglicherweise nicht nur zu einer Erregung der Mechanorezeptoren sondern auch zur Erregung von myokardialen Chemorezeptoren infolge Ischämie. Ein derartiger,von myokardialen Chemorezeptoren ausgehender Reflex könnte dem BEZOLD-JARISCH-Reflex entgegenwirken.Spinale pressorische Reflexe mit Aktivierung des efferenten Sympathikus während Koronararterienverschluß wurden an spinalisierten Katzen nachgewiesen (23,25). Es ist jedoch fraglich, ob diese spinalen Reflexe die Kreislaufregulation bei intaktem ZNS wesentlich beeinflussen (43). 3.Die größere Kontraktilität d Herzmuskels während Aortenschlinge könnte die Erregung von Ventrikelrezeptoren fördern (40) .So konnte THOREN zeigen, daß die Frequenz der Aktionspotentiale in den afferenten C-Fasern des N. vagus bei gleich stark erhöhtem LVEDD vor Infusion ß-sympathomimetischer Substanzen signifikant geringer ist als während Infusion. Da bei vergleichbarer Durchmesserzunahme bei Koronarokklusion und Aortensteno-

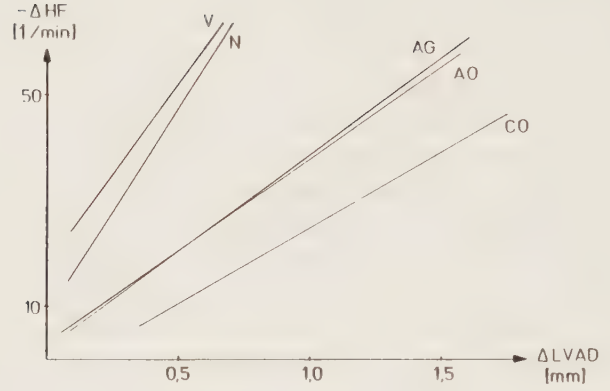


Abb. 17

Abb. 17: Die Regressionsgeraden können in drei Gruppen zusammengefaßt werden: Vagusreizung (V) und epikardiale Nikotingabe (N) verursachen eine Durchmesserzunahme des linken Ventrikels (ΔLVAD) lediglich durch die Herzfrequenzabnahme (-ΔHF). Für Angiotensininfusion (AG) und Aortenobstruktion (AO) besteht das gleiche Verhältnis von Durchmesserzunahme zu Bradykardie. Das Herz dilatiert in diesem Fall einmal wegen des erhöhten Ventrikeldrucks, zum anderen wegen der reflektorischen Bradykardie. Die Regressionsgerade für die Koronararterienverschlüsse (CO) verläuft parallel zu derjenigen für Aortenobstruktion. Bei Koronarokklusion nimmt der Durchmesser einmal wegen der verringerten Kontraktionskraft, zum anderen wegen der Herzfrequenzabnahme zu.

sierung das dp/dt im zweiten Fall wesentlich höher ist, halten wir es für möglich, daß das unterschiedliche Verhalten der Kontraktilität für die stärkere Bradykardie bei Aortenstenosierung verantwortlich ist.

Besteht eine Herzdilatation infolge einer Aortenklappenstenose und kommt es zur Erregung von Ventrikelre-

zeptoren, so führt die reflektorische Bradykardie zu einer zusätzlichen Dilatation des Herzens. Wie oben erwähnt, beträgt diese zusätzliche Dilatation 40 % bei 1 mm Gesamtdilatation. Obgleich es also einerseits durch eine drastische Senkung der Herzfrequenz zu einer Arbeitsersparnis und daher zu einer O_2-Ersparnis kommt, könnte andererseits über eine Zunahme der Wandspannung und somit des O_2-Verbrauchs des Herzen (30, 33) diese Ersparnis teilweise zunichte gemacht werden. Dies könnte durchaus bedeutungsvoll für die Klinik sein. Mehrfach wurden Bradykardien und sogar plötzliche Todesfälle unter körperlicher Belastung bei Patienten mit Aortenklappenstenosen beschrieben (13, 19, 35). Es wird vermutet, daß bei diesen Patienten eine latente Herzinsuffizienz bestand, die sich unter Belastung manifestierte und so über eine Zunahme der Herzdilatation zu einer Abnahme des Herzzeitvolumens,des Blutdruckes und des peripheren Widerstandes und zu einer Zunahme des pulmonalen Verschlußdruckes führte (13).

Nach Berichten verschiedener Autoren sollen 20 % der Herzinfakte insbesondere in den ersten Minuten von extremen Bradykardien und Arrhythmien begleitet sein. Durch Atropin ist diese Herzfrequenzabnahme häufig aufhebbar (34, 38). Die Vermutung liegt nahe, daß auch diese Bradykardien durch Erregung von Ventrikelrezeptoren hervorgerufen werden.

Weiterhin führt die Anwendung moderner Radiodiagnostika bei der Koronarographie sehr häufig zu Bradykardie und Blutdruckabfall (4). Experimentell läßt sich zeigen, daß die Injektion von Röntgenkontrastmitteln in den Aortenbogen der Katze reflektorisch Bradykardie und Abnahme der Frequenz efferenter sympathischer Aktionspotentiale verursacht. Gleiches Reflexverhalten erreicht man durch epikardiale Gabe hypertoner Harnstofflösungen (44). Offenbar ist hierbei die Höhe des osmotischen Druckes der Lösung für das Ausmaß der Bradykardie und die Abnahme der Frequenz efferenter Aktionspotentiale im sympathischen

Nervensystem verantwortlich (44). Die Übereinstimmung des Reflexverhaltens nach Injektion von Röntgenkontrastmitteln und epikardialer Nikotingabe macht es wahrscheinlich, daß in beiden Fällen die gleichen Rezeptoren erregt werden und reflektorisch Bradykardie und Blutdruckabfall herbeiführen.

Auch bei akuten Blutdrucksteigerungen können nach unseren Ergebnissen die Ventrikelrezeptoren wirksam werden Dabei könnten sie die Funktion der arteriellen Barorezeptoren unterstützen. Beide Rezeptorengruppen arbeiten in diesem Fall gleichsinnig.Es ist denkbar, daß diese doppelte Kontrolle sowohl im physiologischen als auch im pathophysiologischen Bereich einen wirksamen Einfluß auf die Herzfrequenz und den Blutdruck hat und möglicherweise auch die Entstehung einer Hypertonie verhindert.Insbesondere durch den BEZOLD-JARISCH-Reflex nimmt der periphere Gefäßwiderstand in den Nieren deutlich ab (27), wodurch eine erhöhte Reninfreisetzung verhindert werden könnte, die sonst über den Renin-Angiotensin-Aldosteron-Mechanismus zu einer Manifestation des Bluthochdrucks führen könnte. Die arteriellen Barorezeptoren scheinen dazu weniger geeignet, da sie vorwiegend einem Blutdruckabfall entgegenwirken (41) und die durch ihre Aktivierung ausgelöste Sympathikushemmung in erster Linie die Muskeldurchblutung beeinflußt (27).

Da einerseits eine Bradykardie eine Dilatation hervorruft, andererseits eine Dilatation die Ventrikelrezeptoren erregt, müßten sich beide Meßgrößen in einer positiven Rückkopplung gegenseitig aufschaukeln. Daß dies normalerweise nicht der Fall ist, haben wir gezeigt. Auch wenn die Aorta über mehr als 5 min. stenosiert ist, nimmt die Herzfrequenz nicht weiter ab. Sie sinkt wie bei kurzzeitigen Aortenstenosierungen in dem Maße, in dem das Herz dilatiert. Die Bradykardie bleibt normalerweise während der ganzen Zeit der Stenosierung konstant. Dies läßt zunächst einmal vermuten, daß die Rezeptoren nicht adaptie-

ren. Dennoch beobachteten wir in einem Versuch, daß der Durchmesser während einer fünf minütigen Aortenstenosierung bei konstanter Herzfrequenz langsam zunahm. Daher müssen wir annehmen, daß eine Adaptation sehr wohl existiert. Es wäre denkbar, daß zwar einerseits Bradykardie und Durchmesserzunahme positiv miteinander rückgekoppelt sind, daß jedoch eine gleichzeitig ablaufende Adaptation der Dehnungsrezeptoren ein Aufschaukeln der Effekte verhindert. Daß diese Rezeptoren adaptieren, konnte von anderen Autoren mittels Einzelfaserableitungen afferenter C-Fasern des N. vagus gezeigt werden (39). Danach weisen die Rezeptoren in den ersten Minuten nach Okklusion einer Koronararterie die höchste Aktivität auf. Diese nimmt dann im Laufe von Minuten ab, ist aber auch nach einer Stunde noch deutlich größer als der Kontrollwert. Nach Öffnen der Koronararterie ist nochmals ein Aktivitätsmaximum in den afferenten vagalen C-Fasern nachweisbar (39). Dies paßt gut zu unserer Beobachtung, daß bei Öffnen der Aortenstenose zunächst Blutdruck und Herzfrequenz noch deutlich erniedrigt sind, während der Außendurchmesser des linken Ventrikels in wenigen Sekunden den Ausgangswert zurückgewinnt,und somit eine myokardiale Dehnung zu diesem Zeitpunkt nicht Ursache der anhaltenden Bradykardie und Hypotension sein kann.

Aus Einzelfaserableitungen ist weiterhin bekannt, daß diese Rezeptoren bei mäßiger Aortenstenosierung nicht während des gesamten Herzzyklus gleichbleibend aktiv sind, sondern daß jeder Rezeptor ein Aktivitätsmaximum hat. Dieses fällt in der Regel in die Anspannungsphase des Herzzyklus (40).Kommt es zur Dilatation des Ventrikels und der damit verbundenen Myokarddehnung, so nimmt die Aktivität der einzelnen Faser pro Herzzyklus zu, das Aktivitätsmuster der Fasern zum Herzzyklus bleibt aber grundsätzlich gewahrt. Außerdem kommt es zu einer Rekrutierung vorher stummer Fasern, so daß wesentlich mehr Axone Impulse zum ZNS vermitteln.Andererseits wird jedoch der einzelne Rezeptor wegen der Bradykardie wesentlich seltener in einem

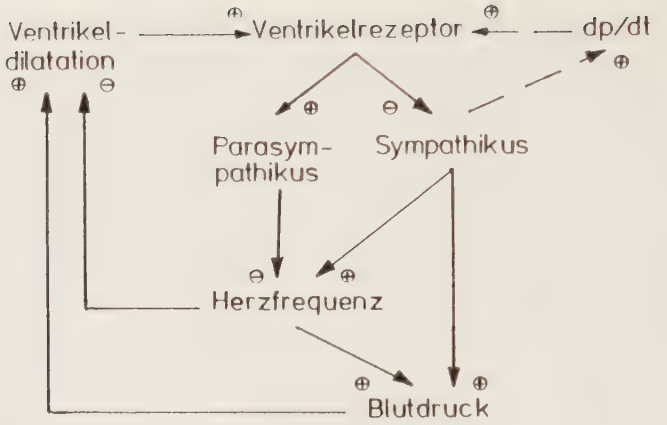


Abb.18

Abb.18: Das Blockschaltbild zeigt die Beziehungen zwischen Ventrikeldilatation, Herzfrequenz und Blutdruck. Ventrikeldilatation führt über eine vermehrte Erregung von Ventrikelrezeptoren zu einer vermehrten Aktivität im efferenten parasympathischen Nervensystem und zu einer Aktivitätsabnahme im efferenten sympathischen Nervensystem. Hieraus resultieren Bradykardie und Blutdruckabfall. Während Bradykardie eine Herzdilatation fördert, führt Blutdruckabfall zu einer Abnahme der Ventrikeldilatation. THOREN beschrieb außerdem eine Abhängigkeit der Aktivität der Ventrikelrezeptoren von der Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt) im linken Herzen.

bestimmten Zeitintervall maximal erregt. Während also die Anzahl der erregten Rezeptoren proportional zur Myokarddehnung zunimmt, sinkt die Häufigkeit der maximalen Erregung des einzelnen Rezeptors proportional zur Bradykardie.Das Ausmaß der Bradykardie könnte also letztlich das Resultat einer Integration der Summe der Einzelfaseraktivitäten über die Zeit sein. Neben einer Adaptation der Rezeptoren, die verhindern könnte, daß es trotz der positiven Rückkopplung nicht zum Herzstillstand kommt,könnte

dieser Mechanismus dafür verantwortlich sein, daß Dilatation und Bradykardie zwar positiv miteinander rückgekoppelt sind, diese Rückkopplung jedoch nicht zum Herzstillstand führt.

Letztlich könnte der gegensätzliche Einfluß der Herzfrequenz und des Blutdrucks auf die Herzdilatation diese positive Rückkopplung verhindern. Während nämlich die Bradykardie die Dilatation begünstigt, könnte der gleichzeitig niedrige Blutdruck dem entgegenwirken (vgl. Blockschaltbild in Abb.18). Dies bedeutet aber auch, daß plötzliche Todesfälle bei Aortenstenose - falls sie durch den Ventrikelrezeptorenreflex ausgelöst werden - als Ausfall dieser Steuermechanismen aufzufassen wären.

Blockade der ß-Rezeptoren führt in unseren Versuchen nicht zu einem signifikanten Unterschied bezüglich der Dilatation des linken Ventrikels. Die reflektorische Ventrikeldilatation kommt vielmehr infolge der gesteigerten negativ chronotropen Wirkung des N. vagus zustande.

Bei der reflektorischen Abnahme der Aktivität im efferenten Sympathikus handelt es sich nicht um eine selektive Reaktion des Herzsympathikus.Es kommt wahrscheinlich zu einer Abnahme der Aktivität im gesamten efferenten sympathischen Nervensystem, wie wir das zumindest für den Herzsympathikus und den Nierensympathikus zeigen konnten und nach den Versuchen von COSTANTIN wahrscheinlich ist (8,43). In der Peripherie wirkt sich die Abnahme der Aktivität im efferenten sympathischen Nervensystem meßbar aus. So ist auf Grund eigener Versuchsergebnisse die Blutdruckabnahme nicht allein Folge der negativ chronotropen Wirkung des N. vagus, sondern auch durch eine über das sympathische Nervensystem vermittelte Vasodilatation bedingt. Die Abnahme des peripheren Vasokonstriktorentonus trägt wohl auch zu dem niedrigen Blutdruck bei Aortenklappen- und Aortenisthmusstenosen bei. So wird die Blutdruckabnahme während Aortenstenosierung nach Atropingabe nicht allein durch das mechanische Hindernis, sondern

auch durch die Abnahme der Aktivität im efferenten sympathischen Nervensystem verursacht. Fiele dieser depressorische Kreislaufreflex aus, so würde eine vermehrte Druckarbeit des Herzens nötig und der O_2-Verbrauch des Herzens zunehmen. Dies könnte schwerwiegende Folgen haben, besonders dann, wenn die Güte der Koronardurchblutung infolge arteriosklerotischer Veränderungen der Koronararterien bereits verringert wäre.

Andere Autoren fanden, daß eine ß-Blockade eine erregungshemmende Wirkung auf die Ventrikelrezeptoren hat (40). Wir haben keinen Unterschied im Verhältnis der Dilatation des Herzens zur Bradykardie vor und nach ß-Blokkade gesehen. Da sich die Gesamtdilatation des Herzens zum einen aus der durch Einengung der Aorta verursachten Dilatation, zum anderen aus der reflektorisch bedingten Dilatation zusammensetzt, ist es möglich, daß eine gleich starke Dilatation des Ventrikels nach ß-Blockade bei einer geringeren Aktivierung der Ventrikelrezeptoren erreicht wird, weil die verminderte Kontraktionskraft des Herzens nach ß-Blockade eine größere reflektorische Durchmesserzunahme zulassen würde. Dies bedeutet, daß sich das Verhältnis von nicht reflektorischer/reflektorischer Dilatation zwar ändern würde, die resultierende Gesamtdurchmesserzunahme jedoch unverändert wäre. Diese Hypothese läßt sich in unseren Versuchen jedoch nicht überprüfen.

Der von myokardialen Dehnungsrezeptoren ausgehende depressorische Kreislaufreflex wird nicht vom Karotissinusreflex überspielt. Man muß daher diesen Reflex immer als eine mögliche Ursache hypotoner und bradykarder Kreislaufsituationen in Betracht ziehen. Eventuell könnte dieser Reflex sogar gemeinsam mit den arteriellen Barorezeptoren für die Modulation von Herzfrequenz, Blutdruck und Herzzeitvolumen verantwortlich sein. So ist z.B. bekannt, daß Sportler mit einem vergrößerten Herzen typischerweise eine niedrige Ruheherzfrequenz und einen niedrigen Blutdruck haben (42). Bei Sportlern, die kein Ausdauertrai-

ning betreiben, z.B. Sprintern, sind die Ventrikel normal groß und die Herzfrequenz identisch mit derjenigen von Untrainierten (18).

Worauf könnte nun die Bedeutung einer von myokardialen Rezeptoren ausgehenden Kreislaufregulation beruhen? Sicherlich ist die nervöse Blutdruck- und Herzfrequenzregulation besser gesichert, wenn sie über mehrere getrennte Reflexmechanismen gewährleistet wird. Vielleicht handelt es sich bei den von Vorhofrezeptoren, Ventrikelrezeptoren und arteriellen Barorezeptoren ausgehenden Reflexen um Systeme mit verschiedenen Arbeitsbereichen. So weiß man, daß die Karotissinusrezeptoren insbesondere auf einen Blutdruckabfall reagieren(41). Vorhofrezeptoren haben akut keinen bedeutenden Einfluß auf Blutdruck und Herzfrequenz (21). Die Ventrikelrezeptoren wirken einem Blutdruckanstieg mittels Bradykardie und Abnahme der Aktivität im efferenten sympathischen Nervensystem entgegen. Diese Gegenregulation hält zumindest im Bereich von Minuten an, solange das Herz dilatiert ist

Die Barorezeptoraktivität ist vorwiegend vom Blutdruck und somit vom peripheren Gefäßwiderstand abhängig. Vorhofrezeptoren signalisieren eine Zunahme des Blutvolumens bzw. eine Differenz zwischen venösem Rückstrom und der Auswurfleistung des Herzens. Von den Ventrikelrezeptoren wird zusätzlich noch die Leistungsfähigkeit und Beanspruchung des Myokards, gemessen an der Scherung der Wandschichten und der Kontraktilität, miterfaßt. Über diese zusätzliche Information könnte das Herz akut vor Überlastung geschützt oder ihm über längere Zeit ein "Schongang" auferlegt werden. Dies wäre besonders dann wichtig, wenn die peripheren Kreislaufparameter noch unverändert sind, das enddiastolische Ventrikelvolumen aber bereits erhöht ist. Die Barorezeptoren würden diese mangelhafte Leistungsfähigkeit des Myokards erst dann übermitteln, wenn die peripheren Kreislaufparameter ebenfalls verändert wären. Ohne Ventrikelrezeptoreneinfluß würden dann aber eher fördernde Einflüsse auf die "Kreislaufzentren" einwirken, wodurch einer Überbeanspruchung des Herzens Vorschub geleistet werden wür-

de.Über die Vorhofrezeptoren ablaufende Reflexe haben keinen bedeutenden Einfluß auf Blutdruck und Herzfrequenz,sondern bewirken erst längerfristig eine Abnahme des Blutvolumens und dadurch eine Entlastung des Herzens.Teleologisch gesehen könnten die Ventrikelrezeptoren also den Funktionszustand des Kreislaufes aus der Sicht des Herzens betrachten,während die Barorezeptoren in den großen Gefäßen des Hochdrucksystems ihn aus der Sicht der zu versorgenden Organe betrachten.Nur die Berücksichtigung der verschiedenen Standpunkte ermöglicht wahrscheinlich einen ausgeglichenen und abgewogenen Blutkreislauf.

ANHANG

Tab.1a
Rohwerte der Änderungen des frühsystolischen Durchmessers x_i und der zugehörigen Bradykardien y_i während Aortenstenosierung (23 Stenosierungen in 9 Versuchen).**s. Tab.1b.

y_i(1/min) \ x_i(mm) →	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2	1,4	1,6	1,8	2,0	2,2	2,4
V_3 T_1	18,0	34,8	46,8	46,8	-	-	-	-	-	-	-	-
V_3 T_2	16,8	21,6	36,0	45,6	45,6	-	-	-	-	-	-	-
V_3 T_3	0,0	7,2	12,0	24,0	-	-	-	-	-	-	-	-
V_3 T_4	0,0	4,8	-	7,2	28,8	-	-	-	-	-	-	-
V_3 T_5	4,8	9,6	16,8	24,0	26,4	36,0	-	45,6	-	52,8	-	-
V_4 T_1	18,0	24,0	30,0	48,0	43,2	-	-	-	-	-	-	-
V_4 T_2	0,0	18,0	33,6	38,4	48,0	-	-	-	-	-	-	-
V_4 T_3	12,0	24,0	30,0	36,0	36,0	42,0	45,6	50,4	57,6	-	-	-
V_4 T_4	7,2	16,8	-	52,8	57,6	52,8	-	-	-	-	-	-
V_4 T_5	9,6	21,6	33,6	40,8	-	-	-	-	-	-	-	-
V_8 T_1	6,0	9,6	14,4	38,4	48,0	72,0	90,0	-	-	-	-	-
V_8 T_2	7,2	-	-	-	-	-	50,4	56,4	-	-	-	-
V_9 T_1	0,0	16,8	31,2	48,0	-	-	-	-	-	-	-	-
V_9 T_2	2,4	2,4	2,4	9,6	14,4	32,4	-	-	-	-	-	-
V_9 T_3	7,2	7,2	7,2	4,8	13,2	16,8	28,8	-	-	-	-	-
V_9 T_4	0,0	6,0	12,0	19,2	36,0	36,0	-	60,0	79,2	-	-	-
V_9 T_5	12,0	24,0	60,0	42,0	63,6	90,0	108,0	-	-	-	-	-
V_{10} T_1	22,8	-	64,8	64,8	69,6	-	-	-	-	-	-	-
V_{11} T_1	3,6	16,8	24,0	32,4	42,0	49,2	46,8	-	-	-	72,0	72,0
V_{11} T_2	0,0	6,0	12,0	18,0	36,0	54,0	-	-	-	-	-	-
V_{12} T_1	0,0	-	0,0	12,0	-	-	54,0	72,0	-	-	-	-
V_{13} T_1	4,8	-	-	0,0	0,0	19,2	36,0	50,4	67,2	-	-	-
V_{14} T_1	24,0	24,0	31,2	40,8	-	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 1b
Mittelwerte und Standardabweichungen der Bradykardien während Aortenstenosierung

Durchmesserzunahme* (mm)		0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2	1,4	1,6	1,8
Mittelwerte der Bradykardien (1/min)	$\bar{x}$	7,7	15,5	26,2	31,5	38,0	45,5	57,5	55,8	68,0
Standardabweichungen der Einzelwerte der Bradykardien (1/min)	s_x	7,7	8,9	17,9	17,7	18,6	21,7	27,3	9,4	10,8
Standardabweichungen der Mittelwerte der Bradykardien (1/min)	$s_{\bar{x}}$	1,6	2,0	4,1	3,8	4,7	6,5	9,7	3,8	6,3
Anzahl der Meßwerte	n	23	19	19	22	16	11	8	6	3

* Änderungen des frühsystolischen Durchmessers

**y= 34,8x + 2,9 r= 0,73 n= 130

Tab. 2a
Rohwerte der Zunahmen des diastolischen Durchmessers x_i und der zugehörigen Bradykardien y_i während Einengung der Aorta ascendens (6 Versuche, 15 Stenosierungen).

y_i (1/min) \ x_i (mm) →	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2	1,4	1,6	1,8	2,0	2,2
V_4 T_1	24,0	30,0	42,0	-	-	-	-	-	-	-	-
V_4 T_2	0,0	0,0	48,0	-	-	-	-	-	-	-	-
V_4 T_3	19,2	36,0	38,4	48,0	54,0	-	-	-	-	-	-
V_4 T_4	-	12,0	52,8	58,8	45,6	-	-	-	-	-	-
V_4 T_5	21,6	-	40,8	-	-	-	-	-	-	-	-
V_8 T_1	4,8	0,0	0,0	26,4	48,0	54,0	55,2	-	60,0	72,0	78,0
V_8 T_2	6,0	12,0	14,4	-	-	62,4	50,4	56,4	67,2	69,6	74,4
V_9 T_1	-	-	0,0	-	-	-	0,0	-	9,6	19,2	-
V_9 T_2	-	31,2	-	-	45,6	-	-	-	-	-	-
V_9 T_3	12,0	-	16,8	16,8	13,2	14,4	21,6	26,4	-	-	-
V_9 T_4	-	6,0	6,0	8,4	21,6	20,4	-	42,0	-	38,4	-
V_9 T_5	12,0	-	16,8	-	36,0	-	52,8	60,0	-	48,0	-
V_{10} T_1	12,0	-	-	-	-	66,0	66,0	70,8	-	-	-
V_{11} T_1	2,4	2,4	4,8	12,0	40,8	49,2	-	-	-	-	-
V_{13} T_1	-	-	6,0	2,4	0,0	0,0	28,8	38,4	43,2	52,8	69,6

y_i (1/min) \ x_i (mm) →	2,4	2,6	2,8	3,0
V_8 T_1	90,0	-	-	-
V_9 T_1	36,0	-	-	-
V_9 T_4	-	72,0	72,0	84,0
V_9 T_5	69,6	84,0	96,0	-

Tab.2b
Mittelwerte und Standardabweichungen der Bradykardien während Aortenstenosierung bezogen auf den diastolischen Durchmesser

Durchmesserzunahme (mm)		0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2	1,4	1,6	1,8	2,0	2,2	2,4
Mittelwerte der Bradykardien (1/min)	$\bar{x}$	11,4	14,4	22,1	24,7	33,9	38,1	39,3	49,0	45,0	50,0	74,0	65,2
Standardabweichungen der Einzelwerte der Bradykardien (1/min)	s_x	8,2	14,3	19,4	21,2	18,2	26,1	23,2	16,3	25,7	19,8	4,2	27,3
Standardabweichungen der Mittelwerte der Bradykardien (1/min)	$s_{\bar{x}}$	2,6	4,3	5,4	8,0	6,1	9,9	8,3	6,6	12,8	8,1	2,4	15,7
Anzahl der Meßwerte	n	10	9	13	7	9	7	7	6	4	6	3	3

Tab. 3a

Rohwerttabelle der Durchmesserzunahmen x_i (mm) und der zugehörigen Bradykardien y_i (1/min) während Aortenstenosierung nach ß-Blockade (9 Stenosierungen in 4 Versuchen).

y_i (1/min) ‖ x_i (mm) →	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2	1,4	1,6	2,0
V_{11} T_1	3,0	9,0	33,0	-	48,0	-	-	54,0	66,0
V_{11} T_2	9,0	18,0	-	-	30,0	-	-	63,0	-
V_{11} T_3	-	24,0	45,0	60,0	-	-	-	-	-
V_{15} T_1	12,0	52,8	64,8	76,8	76,8	-	-	-	-
V_{15} T_2	0,0	12,0	24,0	36,0	55,2	-	-	-	-
V_{15} T_3	21,6	33,6	57,6	64,8	81,6	-	-	-	-
V_{17} T_1	-	0,0	-	4,8	4,8	7,2	38,4	49,2	-
V_{17} T_2	6,0	9,6	16,8	33,6	26,4	38,4	-	64,8	-
V_{20} T_1	9,6	14,4	38,4	60,0	-	-	-	-	-

$y = 30,4x + 11,6$ $\quad r = 0,57$ $\quad n = 45$

Tab.3b
Mittelwerte und Standardabweichungen der Bradykardien während Aortenstenosierung nach ß-Blockade.

Durchmesserzunahme (mm)		0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,6
Mittelwerte der Bradykardien (1/min)	$\bar{x}$	8,7	19,3	39,9	48,0	46,1	57,8
Standardabweichungen der Mittelwerte der Bradykardien (1/min)	$s_{\bar{x}}$	2,6	5,3	6,5	9,3	10,5	3,7
Standardabweichungen der Einzelwerte der Bradykardien (1/min)	s_x	7,0	15,8	17,3	24,6	27,8	7,4
Anzahl der Meßwerte	n	7	9	7	7	7	4

Tab. 4a
Rohwerte der Durchmesserzunahmen x_i und der Bradykardien y_i während Angiotensininfusion (6 Tests in 3 Versuchen).

y_i(1/min) \ x_i(mm) →	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2	1,4	1,6	1,8	2,0	2,2	2,4
V_{13} T_1	9,6	16,8	16,8	36,0	-	54,0	-	-	84,0	72,0	64,8	64,8
V_{13} T_2	6,0	24,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
V_{13} T_3	14,4	24,0	30,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
V_{14} T_1	6,0	6,0	25,2	30,0	30,0	33,6	42,0	-	54,0	-	-	-
V_{14} T_2	-	4,8	9,6	9,6	45,6	45,6	-	-	-	-	-	-
V_{15} T_1	4,8	14,4	14,4	45,6	57,6	64,8	-	81,6	87,6	93,6	-	-

y_i(1/min) \ x_i(mm) →	2,6	2,8	3,0
V_{13} T_1	-	86,4	100,8
V_{15} T_1	105,6	111,6	-

$y = 36x + 2,2$ $r = 0,93$ $n = 40$

Tab. 6
Mittelwerte und Standardabweichungen der Bradykardien während Angiotensininfusion

Durchmesserzunahme (mm)		0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2	1,8
Mittelwerte der Bradykardien (1/min)	$\bar{x}$	8,2	15,0	19,2	30,3	44,4	49,5	75,2
Standardabweichungen der Einzelwerte der Bradykardien (1/min)	s_x	3,9	8,4	8,3	15,2	13,8	13,2	18,5
Standardabweichungen der Mittelwerte der Bradykardien (1/min)	$s_{\bar{x}}$	1,8	3,4	3,7	7,6	8,0	6,6	10,7
Anzahl der Meßwerte	n	5	6	5	4	3	4	3

Tab. 5a
Rohwerte der Durchmesserzunahmen x_i und der zugehörigen Bradykardien y_i während Koronarokklusion (4 Versuche).

y_i(1/min) ‖ x_i(mm) →	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2	1,4	1,6	2,0
V_{16}	4,8	12,0	12,0	16,8	19,2	24,0	19,2	24,0	40,8
V_{17}	0,0	4,8	9,6	19,2	39,6	33,6	31,2	-	-
V_{19}	1,2	-	-	7,2	16,8	-	60,0	64,8	-
V_{20}	0,0	0,0	6,0	30,0	49,2	-	-	-	-

$y = 28,6x - 4,1$ $r = 0,78$ $n = 26$

Tab. 5b
Mittelwerte und Standardabweichungen der Bradykardien während Koronarokklusion

Durchmesserzunahme (mm)		0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,4
Mittelwerte der Bradykardien (1/min)	$\bar{x}$	1,5	5,6	9,2	18,3	31,2	36,8
Standardabweichungen der Einzelwerte der Bradykardien (1/min)	s_x	2,3	6,0	3,0	9,4	15,8	21,0
Standardabweichungen der Mittelwerte der Bradykardien (1/min)	$s_{\bar{x}}$	1,1	3,5	1,7	4,7	7,9	12,1
Anzahl der Meßwerte	n	4	3	3	4	4	3

Tab. 6a
Rohwerte der Durchmesserzunahmen x_i und der zugehörigen Bradykardien y_i bei epikardialer Nikotingabe(13 Tests in 8 Versuchen).

y_i(1/min) \ x_i(mm) →	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2
V_4 T_1	24,0	43,2	48,0	-	-	-
V_8 T_1	21,6	26,4	36,0	-	48,0	-
V_8 T_2	12,0	24,0	36,0	48,0	48,0	-
V_8 T_3	18,0	30,0	42,0	54,0	60,0	-
V_8 T_4	21,6	36,0	54,0	66,0	-	-
V_9 T_1	-	-	-	-	120,0	-
V_9 T_2	-	-	-	-	-	108,0
V_{10} T_1	3,6	-	57,6	-	-	-
V_{11} T_1	-	44,4	74,4	74,4	-	-
V_{13} T_1	12,0	66,0	93,6	105,6	-	-
V_{14} T_1	30,0	-	84,0	96,0	96,0	-
V_{14} T_2	9,6	50,4	-	-	-	-
V_{15} T_1	24,0	66,0	84,0	-	-	-

$y = 78,7x + 7,8$ $r = 0,76$ $n = 41$

Tab. 6b
Mittelwerte und Standardabweichungen der Bradykardien während epikardialer Nikotingabe

Durchmesserzunahme (mm)		0,2	0,4	0,6	0,8	1,0
Mittelwerte der Bradykardien (1/min)	$\bar{x}$	17,6	42,9	61,0	74,0	74,4
Standardabweichungen der Einzelwerte der Bradykardien (1/min)	s_x	8,1	15,7	21,5	22,9	32,2
Standardabweichungen der Mittelwerte der Bradykardien (1/min)	$s_{\bar{x}}$	2,6	5,2	6,8	9,4	14,4
Anzahl der Meßwerte	n	10	9	10	6	5

Tab. 7a
Rohwerte der Durchmesserzunahmen x_i und der zugehörigen Bradykardien y_i während elektrischer, efferenter Reizung des Nervus vagus dexter (13 Reizungen in 4 Versuchen).

x_i (mm)	y_i (1/min)	x_i (mm)	y_i (1/min)	x_i (mm)	y_i (1/min)
0,0	2,4	0,4	27,6	0,6	72,0
0,0	9,6	0,4	31,2	0,6	80,4
0,0	19,2	0,4	36,0	0,6	90,0
0,0	20,4	0,4	36,0	0,6	108,8
0,2	9,6	0,4	42,0	0,7	43,2
0,2	12,0	0,4	42,0	0,7	72,0
0,2	12,0	0,4	54,0	0,7	78,0
0,2	14,4	0,4	57,6	0,8	39,6
0,2	18,0	0,4	60,0	0,8	72,0
0,2	21,6	0,4	72,0	0,8	108,0
0,2	22,8	0,4	84,0	0,9	42,0
0,2	24,0	0,4	97,2	0,9	78,0
0,2	24,0	0,5	21,6	0,9	84,0
0,2	38,4	0,5	45,6	0,9	120,0
0,2	38,4	0,6	30,0	1,0	93,6
0,2	48,0	0,6	31,2	1,1	108,0
0,2	48,0	0,6	36,0	1,1	120,0
0,2	50,4	0,6	48,0	1,1	120,0
0,3	33,6	0,6	60,0	1,4	84,0
0,3	60,0	0,6	60,0	1,8	120,0

Tab. 7b
Mittelwerte und Standardabweichungen der Bradykardien während elektrischer Vagusreizung

Durchmesserzunahme (mm)		0,0	0,2	0,4	0,6	0,7	0,8	0,9
Mittelwerte der Bradykardien (1/min)	$\bar{x}$	12,9	27,3	53,3	61,6	64,4	73,2	81,0
Standardabweichungen der Einzelwerte der Bradykardien (1/min)	s_x	8,5	14,5	21,9	26,4	18,6	34,2	31,9
Standardabweichungen der Mittelwerte der Bradykardien (1/min)	$s_{\bar{x}}$	4,3	3,9	6,3	8,3	10,7	19,8	16,0
Anzahl der Meßwerte	n	4	14	12	10	3	3	4

6. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wird erstmalig der Reflexeffekt Bradykardie beim BEZOLD-JARISCH-Reflex quantitativ mit den Außendurchmesserzunahmen des linken Herzens verglichen.Die Durchmesserbestimmung erfolgt über eine Abstandsmessung zweier Ultraschallkristalle,die auf der Vorder- und Rückseite des Herzens angebracht sind.

Es läßt sich zeigen,daß die Herzfrequenzabnahmen gut mit den Durchmesserzunahmen korrelieren.Die Korrelation beider Meßgrößen während Stenosierung der Ausstrombahn des linken Ventrikels ist für 9 verschiedene Versuche r = 0,73.Systolische und diastolische Durchmesseränderungen korrelieren gleich gut mit den Bradykardien.Der systolische Durchmesser nimmt jedoch bei gleicher Bradykardie signifikant geringer zu als der diastolische.

Mit Hilfe epikardialer Nikotingaben und elektrischer efferenter Vagusreizung können wir den quantitativen Einfluß einer Bradykardie auf den a-p Herzdurchmesser selektiv ermitteln.Bradykardie von 74,4 $\pm$ 14,4 /min. infolge epikardialer Nikotingabe führt zu einer Durchmesserzunahme von 1,0 $\pm$ 0,1 mm.Im Gegensatz hierzu führt primäre Veränderung des Herzdurchmessers durch Obstruktion der Aorta zu einer Herzfrequenzabnahme von 38,0 $\pm$ 4,7 /min. bei 1,0 $\pm$ 0,1 mm Gesamtdilatation.Die Regressionsgeraden für epikardiale Nikotingabe und Aortenstenosierung sind signifikant verschieden.Die während Aortenstenosierung resultierende Gesamtdilatation setzt sich aus der Dilatation infolge Einengung der Ausstrombahn des linken Ventrikels und reflektorisch bedingter Durchmesserzunahme zusammen.Der Anteil der reflektorischen Durchmesserzunahme an der Gesamtdurchmesserzunahme beträgt 40 %.

Trotz Stenosierung der Aorta ascendens über 5 min. kommt es nicht zum Herzstillstand infolge positiver Rückkopplung von Herzdilatation und Bradykardie.Ursache hierfür können eine Adaptation der Rezeptoren,eine Wahrung des Im-

pulsmusters in den afferenten Fasern bei gleichzeitig seltenerer, maximaler Erregung infolge Bradykardie oder die reflektorische Blutdruckabnahme sein.

Steigerung des systemischen Blutdrucks mittels Angiotensininfusion führt auch an deafferentierten Katzen zur Herzfrequenzabnahme. Das Verhältnis von Dilatation und Bradykardie ist hierbei nicht signifikant von demjenigen während Aortenstenosierung verschieden.

Der Verschluß einer Koronararterie verursacht Ventrikeldilatation und Bradykardie, allerdings ist die Bradykardie in diesem Fall bei gleicher Durchmesserzunahme signifikant geringer als bei Aortenstenosierung. Mittels der Durchmesserbestimmung gelingt es erstmalig, den unterschiedlichen, quantitativen Einfluß einer Koronarokklusion und einer Aortenstenosierung auf den Reflexerfolg nachzuweisen. Ursachen für den geringeren Reflexerfolg während Koronarokklusion können verminderte Ansprechbarkeit der Rezeptoren unter O_2- Mangel, Interaktionen mit spinalen pressorischen Reflexen, die von Ischämierezeptoren ausgehen, und Einfluß des dp/dt auf die Erregung der Rezeptoren sein.

Blockade der ß-Rezeptoren führt zu keinem signifikant verschiedenen Verhältnis von Bradykardie und Dilatation. Auch die Regressionsgeraden für Nikotingabe und elektrische, efferente Vagusreizung, bei der es im Gegensatz zur epikardialen Nikotingabe zu keiner Abnahme der Frequenz efferenter, sympathischer Aktionspotentiale kommt, sind nicht signifikant voneinander verschieden. Wir schließen daraus, daß die reflektorisch bedingte Bradykardie und Dilatation des linken Ventrikels lediglich durch die gesteigerte negativ chronotrope Wirkung des N. vagus zustande kommt und die Abnahme der Frequenz efferenter Aktionspotentiale im sympathischen Nervensystem zumindest keinen bedeutenden Einfluß auf die reflektorische Herzdilatation hat.

Aortenstenosierung und Koronararterienverschluß führen bei 3 Tieren mit intakten Pressorezeptoren ebenfalls

zu Bradykardie und Abnahme der Frequenz efferenter sympathischer Aktionspotentiale. Dies bedeutet, daß sich der über Dehnungsrezeptoren vermittelte Kreislaufreflex mit Bradykardie und Blutdruckabfall gegenüber dem von den Barorezeptoren ausgehenden Reflex durchzusetzen vermag.

7. Literatur

1. ABRAHAM,A.:
   Die mikroskopische Innervation des Herzens und der Blutgefäße von Vertebraten. Verlag der Ungar. Akademie der Wissenschaften. Budapest 1964.

2. ARMOUR,J.A.:
   Physiological behaviour of thoracic cardiovascular receptors.
   Amer. J. Physiol. 225, 177-185 (1973)

3. ARNDT,J.O.:
   Neurophysiological properties of atrial mechanoreceptors. in: cardiac receptors.
   Hrsg.: HANSWORTH,R., KIDD,C., LINDGREN,R.J.
   Cambridge University Press 1979

4. BENCHIMOL,A., MC NALLY,E.M.:
   Hemodynamic and electrocardiographic effects of selective coronary angiography in man.
   N. Engl. J. Med. 274, 1217-1224 (1966)

5. BEZOLD,A.v., HIRT,L.:
   Über die physiologischen Wirkungen des essigsauren Veratridins. in: Untersuchungen aus dem physiologischen Laboratorium in Würzburg,
   Teil I, S.73. Hrsg.: A. v.BEZOLD, Engelmann, Leipzig (1867).

6. BRONK,D.W., STELLA,G.:
   The response to steady pressures of single end organs in the isolated carotid sinus.
   Amer. J. Physiol. 110, 708 (1934)

7. CHEVALIER,P.A., WEBER,K.C., LYONS,G.W. NICOLOFF,D.M., FOX,I.J.:
Hemodynamic changes from stimulation of left ventricular baroreceptors.
Amer. J. Physiol. 227, 719-728 (1974)

8. COSTANTIN ,L.:
Extracardial factors contributing to hypotension during coronary occlusion.
Amer. J. Cardiol. 11, 205-217 (1963)

9. CYON,E.v., LUDWIG,C.:
Die Reflexe eines der sensiblen Nerven des Herzens auf die motorischen der Blutgefäße. Ber. Verh. Sächs. Akad. Wiss. Math.-Phys. Cl. 18, 307 (1866)

10. DODGE,H.T., SANDLER,H., BAXLEY,W.A., HAWLEY,R.R.:
Usefulness and limitations of radiographic methods for determining left ventricular volume.
Amer. J. Cardiol. 18, 10-24 (1966)

11. EAD,H.W., GREEN,J.H., NEIL,E.:
The comparison of the effects of pulsatile and non-pulsatile blood flow through the carotid sinus on the reflexogenic activity in the sinus baroreceptors in the cat.
J. Physiol. 118, 509 (1952)

12. FEIGL,E.O., FRY,D.L.:
Myocardial mural thickness during the cardiac cycle.
Circul. Res. 14, 541-545 (1964)

13. FLAMM,M.D., BRANIFF,B.A., KIMBALL,R., HANDCOCK,E.W.:
Mechanism of effort syncope in aortic stenosis.
Circulation Suppl. II zu Vol.35 u. 36 (1967)

14. GANONG, W.F.:
Lehrbuch der Medizinischen Physiologie
3. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg,
New York

15. GAUER,O.H., HENRY,J.P.:
Circulatory basis of fluid volume control.
Physiol. Rev. 43, 423-481 (1963)

16. HERING,H.E.:
Die Karotissinusreflexe auf Herz und Gefäße.
Dresden 1927

17. HORWITZ,C.D., BISHOP,V.S., STONE,H.C., STEGALL,H.F.:
Continuous measurement of internal left
ventricular diameter.
J. Appl. Physiol. 24, 738-740 (1968)

18. IKÄHEIMO,M.J., PALATSI,I.J., TAKKUNEN,J.T.:
Noninvasive evaluation of the athletic heart:
sprinters versus endurance runners.
Amer. J. Cardiol. 44, 24 (1979)

19. JOHNSON,A.M.:
Aortic stenosis, sudden death, and the left
ventricular baroceptors.
British Heart J. 33, 1-5 (1971)

20. KOCH,E.:
Die reflektorische Selbststeuerung des Kreislaufs.
Dresden und Leipzig 1931

21. KOEPCHEN,H.P.:
Kreislaufregulation
in GAUER, KRAMER, JUNG: Physiologie des Menschen
Urban & Schwarzenberg;München, Berlin, Wien(1972)

22. LANDGREN,S.:
On the excitation mechanism of the carotid baroreceptors.
Acta Physiol. Scand. 26, 1 (1952)

23. MALLIANI,A., PETERSON,D.F., BISHOP,V.S., BROWN,A.M.:
Spinal sympathetic cardiocardiac reflexes.
Circulation Res. 30,158-166 (1972)

24. MALLIANI,A., RECORDATI,G., SCHWARTZ,P.J.:
Nervous activity of afferent cardiac sympathetic fibres with atrial and ventricular endings.
J. Physiol. 229,457-469 (1973)

25. MALLIANI,A., SCHWARTZ,P.J., ZANCHETTI,A.:
A sympathetic reflex elicited by experimental coronary occlusion.
Amer. J. Physiol. 217,703-709 (1969)

26. MUERS,M.F., SLEIGHT,P.:
Action potentials from ventricular mechano-receptors stimulated by occlusion of the coronary sinus in the dog.
J. Physiol. 221,283-309 (1972)

27. ÖBERG,B., THOREN,P.:
Circulatory responses to stimulation of left ventricular receptors in the cat.
Acta Physiol. Scand. 88, 8-22 (1973)

28. PAINTAL,A.S.:
Cardiovascular receptors. in: Handbook of Sensory Physiology. Hrsg: E.NEIL
Springer, Berlin

29. PAINTAL,A.S.:
Vagal afferent fibres.
Ergebn. Physiol. 52, 74 (1963)

30. RUSHMER,R.F.:
Cardiac diagnosis: a physiologic approach
Saunders, Philadelphia & London (1955)

31. RUSHMER,R.F.:
Cardiovascular dynamics
Saunders, Philadelphia 3.Aufl. (1970)

32. RUSHMER,R.F., FRANKLIN,D.L., ELLIS,R.M.:
Left ventricular dimensions recorded by sonocardiometry.
Circulation Res. 4, 684-688 (1956)

33. SARNOFF,S.J., BRAUNWALD,E., WELCH,G.H., CASE,R.B., STAINSBY,W.N., MACRUZ,R.:
Hemodynamic determinants of oxygen consumption of the heart with special reference to the tension-time-index.
Amer. J. Physiol. 192, 148-156 (1958)

34. SCHILLINGFORD,J., THOMAS,M.:
Treatment of bradycardia and hypotension syndrome in patients with acute myocardial infarction.
Amer. Heart J. 75, 843 (1968)

35. SCHWARTZ,L.S., GOLDFISCHER,J., SPRAGNE,G.J., SCHWARTZ,S.P.:
Syncope and sudden death in aortic stenosis.
Amer. J. Cardiol. 23, 647 (1969)

36. SMITH,W.H.:
Salt and water volume receptors.
Amer. J. Med. 23, 623 (1957)

37. SLEIGHT,P.:
A cardiovascular depressor reflex from the epicardium of the left ventricle in the dog.
J. Physiol. 173, 321-343 (1964)

38. THOMAS,M., WOODGATE,D.:
Effect of atropine on bradycardia and hypotension in acute myocardial infarction.
British Heart J. 28, 409 (1966)

39. THOREN,P.:
Activation of left ventricular receptors with nonmedullated vagal afferent fibres during occlusion of a coronary arterie in the cat.
Amer. J. Cardiol. 37, 1046-1051 (1976)

40. THOREN,P.:
Characteristics of left ventricular receptors with non-medullated vagal afferents in cats.
Circulation Res. 40, 415-421 (1977)

41. THRON,H.L., BRECHMANN,W., WAGNER,J., KELLER,K.:
Quantitative Untersuchungen über die Bedeutung der Gefäßdehnungsrezeptoren im Rahmen der Kreislaufhomoiostase beim wachen Menschen. I. Das Verhalten von arteriellem Blutdruck und Herzfrequenz bei abgestufter Veränderung des transmuralen Blutdrucks im Bereich des Carotissinus.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 293, 68 (1967)

42. ULMER,H.V.:
Arbeitsphysiologie-Umweltphysiologie
in: SCHMIDT,R.F. und THEWS,G.: Physiologie des Menschen. Springer, 19. Auflage (1977)

43. VOGT,A., THÄMER,V.:
Vagal and sympathetic reflexes of left ventricular origin on the efferent activity of cardiac and renal nerves on anaesthetized cats.
Basic Res. Cardiol. 75, 635-645 (1980)

44. VOGT,A., DAL RI,H., SCHMIDT,G., KREUZER,H.:
Reflektorische Sympathikushemmung durch Aktivierung kardialer Rezeptoren während Kontrastmittelinjektion
Deutsche Gesellschaft f. Herz- und Kreislaufforschung, 46. Jahrestagung R 33 (1980)

LEBENSLAUF

Geboren:	am 15. Februar zu Mönchengladbach
Eltern:	Marianne Deußen, geb. Grünlings, Hausfrau Peter Deußen , Studiendirektor
Schulbildung:	von 1962 bis 1966 Besuch der Volksschule Hehnerholt in Mönchengladbach, von 1966 bis 1974 9 Schuljahre am Stiftischen Humanistischen Gymnasium in Mönchengladbach
Studium:	von 1974 bis 1981 Studium der Medizin an der Universität Düsseldorf. Staatsexamen der Medizin im November 1981.
Tätigkeit nach dem Studium:	seit Januar 1982 wissenschaftlicher Assistent am Physiologischen Institut I der Universität Düsseldorf.

DANKSAGUNGEN

Herrn Prof. Dr. med. V. Thämer danke ich für die Überlassung des Themas, für die Unterstützung bei der Durchführung der Tierversuche und insbesondere für die Anregungen beim Schreiben des Manuskriptes.

+++++

Herrn Prof. Dr. med. J.O. Arndt danke ich für das umsichtige Lesen des Manuskriptes.

+++++

Frau A. Brandt sei für die Erstellung von Diapositiven und Abbildungen gedankt.

+++++

Fräulein A. Rehfeld danke ich für die Hilfe bei der Präparation der Versuchstiere.

+++++

Fräulein C. Thomalla sei für das Schreiben des Manuskriptes gedankt.

+++++

Herrn S. Oswald danke ich für die Erstellung und Wartung der Ultraschallmeßköpfe.